

(Travail du Laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine  
de Montpellier : Professeur J. TURCHINI)

---

ÉTUDE HISTOLOGIQUE  
DES  
PHÉNOMÈNES SÉCRÉTOIRES  
DE  
LA GLANDE MAMMAIRE

---

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

Le 10 juillet 1936

PAR

Jean GRYNFELTT

*Assistant d'Histologie à la Faculté de Médecine de Montpellier*

Né le 27 Octobre 1909, à MONTPELLIER (Hérault)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

---

Examineurs  
de la Thèse

{ TURCHINI, prof. *Président*.  
P. DELMAS, professeur.  
GRANEL, professeur.  
AIMES, agrégé.

} Assesseurs

---

LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

---

1936





ÉTUDE HISTOLOGIQUE DES PHÉNOMÈNES  
SÉCRÉTOIRES DE LA GLANDE MAMMAIRE



Digitized by the Internet Archive  
in 2026



(Travail du Laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine  
de Montpellier : Professeur J. TURCHINI)

ÉTUDE HISTOLOGIQUE  
DES  
PHÉNOMÈNES SÉCRÉTOIRES  
DE  
LA GLANDE MAMMAIRE

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

Le 10 juillet 1936

PAR

Jean GRYNFELT

*Assistant d'Histologie à la Faculté de Médecine de Montpellier*

Né le 27 Octobre 1909, à MONTPELLIER (Hérault)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs  
de la Thèse

TURCHINI, prof. *Président.*  
P. DELMAS, professeur.  
GRANEL, professeur.  
AIMES, agrégé.

Assesseurs

LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

# PERSONNEL DE LA FACULTE

Le doyen..... M. EUZIERE

## Professeurs

|                                                              |                  |
|--------------------------------------------------------------|------------------|
| Anatomie .....                                               | MM. J. DELMAS    |
| Histologie .....                                             | TURCHINI         |
| Physiologie .....                                            | L. HEDON         |
| Chimie biologique et médicale .....                          | CRISTOL          |
| Physique médicale .....                                      | PECH             |
| Anatomie pathologique .....                                  | GRYNFELT         |
| Microbiologie .....                                          | LISBONNE         |
| Pathologie et thérapeutique générales.....                   | BOSC             |
| Thérapeutique et matière médicale.....                       | BOUDET           |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie.....                | PUECH            |
| Hygiène .....                                                | CARRIEU          |
| Médecine légale et médecine sociale.....                     | GAUSSEL          |
| Pathologie médicale et clinique propédeutique .....          | GIRAUD           |
| Clinique médicale .....                                      | VIREN, assesseur |
| Clinique chirurgicale .....                                  | RIMBAUD          |
| Clinique obstétricale .....                                  | MASSABUAU        |
| Clinique des maladies mentales et nerveuses.....             | RICHE            |
| Clinique des malad. des enfants et hyg. du premier âge ..... | P. DELMAS        |
| Clinique de dermatosyphiligraphie .....                      | EUZIERE, doyen   |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....          | LEENHARDT        |
| Clinique des maladies des voies urinaires .....              | MARGAROT         |
| Clinique gynécologique .....                                 | ETIENNE          |
| Clinique ophtalmologique .....                               | JEANBRAU         |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie .....                      | LAPEYRE          |
| Matière médicale (Ch. de c.).....                            | VILLARD          |
| Radiologie (Ch. de c.).....                                  | TERRACOL         |
| Anatomie (Ch. de c.).....                                    | CABANNES         |
| Histologie (Ch. de c.).....                                  | LAMARQUE         |
|                                                              | MM. LAUX         |
|                                                              | GRANEL           |

## Honorariat

### Professeurs honoraires .

MM. RODET, TEDENAT, GALAVIELLE, VALLOIS, FORGUE  
ESTOR et BERTIN-SANS

## Chargés de Cours complémentaires

|                                          |                       |
|------------------------------------------|-----------------------|
| Pathologie expérimentale .....           | PAGES                 |
| Pathologie externe .....                 | AIMES                 |
| Médecine opératoire .....                | SOUBEIRAN, ag. libre  |
| Accouchements .....                      | COLL DE CARRERA       |
| Clinique phthisiologique .....           | GAUSSEL, Professeur.  |
| Clinique propédeutique médicale .....    | BOULET                |
| Clinique des maladies contagieuses ..... | JANBON                |
| Stomatologie .....                       | D <sup>r</sup> WATTON |

## Agrégés en exercice

|                     |                 |
|---------------------|-----------------|
| Chirurgie .....     | MM. AIMES       |
|                     | MOURGUE-MOLINES |
|                     | GUIBAL          |
|                     | ROUX            |
| Médecine .....      | MM. BOULET      |
|                     | PAGES           |
|                     | JANBON          |
|                     | BAUMEL          |
|                     | VIDAL           |
| Obstétrique .....   | COLL DE CARRERA |
| Bactériologie ..... | CARRERE         |

## Examineurs de la Thèse

TURCHINI, Professeur, *Président*.  
P. DELMAS, Professeur.

GRANEL, Professeur  
AIMES, Professeur. |

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.





A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

LE PROFESSEUR JOSEPH GRYNFELTT

A MON PERE ET A MA MERE

A MA SŒUR

A MA FEMME ET A MES ENFANTS

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS



A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN TURCHINI

*Chevalier de la Légion d'honneur*

Vous qui dès le début de mes études m'avez accueilli dans votre laboratoire et m'avez appris à aimer l'Anatomie microscopique.

Veillez trouver, mon chef Maître, en tête de ce travail, l'expression de ma vive gratitude et de mon respectueux attachement.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE  
DE MONTPELLIER

Et tout particulièrement à ceux  
qui me font le grand honneur d'être  
de mon jury de thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL DELMAS

*Professeur de Clinique Obstétricale  
à la Faculté de Médecine de Montpellier  
Officier de la Légion d'honneur*

A MONSIEUR LE DOCTEUR FRANÇOIS GRANEL

*Professeur à la Faculté de Médecine de Montpellier  
Chevalier de la Légion d'honneur*

A MONSIEUR LE DOCTEUR ALEXANDRE AIMES

*Professeur agrégé à la Faculté de Médecine  
de Montpellier*

En reconnaissance de l'intérêt  
que vous n'avez cessé de me témoigner  
au cours de mes études.

# ÉTUDE HISTOLOGIQUE DES PHÉNOMÈNES SÉCRÉTOIRES DE LA GLANDE MAMMAIRE

---

## INTRODUCTION

Malgré les nombreux travaux consacrés à l'étude histologique de la sécrétion de la glande mammaire, il règne encore pas mal d'imprécisions sur les processus d'élaboration dont elle est le siège. On sait les nombreuses discussions qu'a suscitées la sécrétion lactée, sans qu'on ait encore pu aboutir à un accord.

Ces divergences tiennent en partie à ce que les auteurs ont voulu généraliser à l'ensemble des Mammifères les observations poursuivies sur certaines espèces. ARNOLD (1914) avait mis en garde contre ce danger. C'est surtout vrai, semble-t-il, pour le comportement du tissu conjonctif ; il paraît y avoir au contraire, de l'avis de nombre d'auteurs, une assez grande uniformité dans le fonctionnement du revêtement épithélial des alvéoles. D'autre part, il semble, d'après les descriptions, qu'on ait parfois accordé trop d'importance à certains processus et qu'on ait voulu les mettre en cause en des moments où ils n'entrent pour ainsi dire plus en ligne de compte : telle la desquamation épithéliale de la paroi alvéolaire intense aux environs de la montée du lait, et qui se réduit à peu de chose à d'autres moments. Enfin, on a trop



souvent négligé de distinguer ce qui revient, dans l'excrétion, au processus sécrétoire proprement dit, — qui est strictement sous la dépendance du métabolisme cellulaire et des modifications intracytoplasmiques, — du résultat des mutilations secondaires de la cellule, du fait de l'énergie de la succion, pendant la tétée.

Dans la plupart des travaux publiés sur cette question, les auteurs n'ont accordé qu'une importance secondaire aux produits autres que les lipides, c'est-à-dire « les graisses » du lait. Et cependant les protides entrent pour une grande part dans la constitution de ce liquide. On s'est surtout évertué à vouloir trouver la source de la caséine dans les phénomènes de destructions cellulaires, à une époque où on la rangeait parmi les nucléo-protéides, tandis qu'on rapportait à une plasmolyse totale ou partielle l'origine des autres protéides coagulables (globulines, albumines). Je ne parle pas des substances dissoutes (sucre de lait, chlorures) dont je ne me suis pas occupé dans ce travail consacré à l'étude des seuls phénomènes morphologiques.

Et cependant, dans l'ensemble des produits élaborés par la glande mammaire, les substances protidiques (couramment désignées autrefois sous le nom d'albuminoïdes) offrent un intérêt tout particulier. Certaines d'entre elles représentent un produit qui est sécrété par la glande dès les premières phases du développement embryonnaire. Et cette sécrétion persiste à travers toutes les modifications que subit la glande mammaire au cours de la période génitale et se retrouve plus tard jusqu'à l'atrophie totale des

conduits de la glande, parfois bien après la ménopause.

Cette sécrétion protidique est, avant tout, constituée par ce que j'appelle les *massues super-apicales* (on trouvera plus loin l'explication de ce terme). Elle représente, pourrait-on dire, la *sécrétion fondamentale* de la glande mammaire. Elle mérite d'autant mieux ce qualificatif qu'elle offre de grandes analogies avec celles que l'on a coutume de décrire dans les autres glandes tubulées du tégument. Ce sont les *apocrines* annexées aux appareils pilo-sébacés (dans le voisinage du mamelon ; sur les surfaces pileuses de l'aisselle ou du pubis) dont les « *appendices linguiformes* » de la surface des cellules ressemblent aux massues des glandes mammaires ; ce sont aussi les *glandes eccrines*, petites glandes sébacées de la surface générale du corps, dont les « grains albuminoïdes » offrent pas mal d'analogies avec les granulations protidiques intracytoplasmiques de la glande mammaire, que l'on peut compter aussi parmi les éléments de sa sécrétion fondamentale. On sait enfin, depuis les recherches de BENDA (1893), de UNGER (1898), de VON EGGELING (1927 — où l'on trouvera l'indication des travaux de cet auteur de 1899 à 1906), que la glande mammaire fait « fondamentalement » partie du groupe des glandes sudoripares, et que secondairement elle est adaptée à la *sécrétion lactée*, qui vient se superposer à la sécrétion fondamentale.

C'est au moment de la période la plus active de la vie génitale de la femme que les variations fonctionnelles de ce champ glandulaire cutané, mis au ser-

vice de la gonade et du fruit, acquièrent leur maximum d'amplitude. Mais pendant toute l'existence, ou tout au moins pendant la période de maturité sexuelle, la glande mammaire subit des modifications qui sont étroitement liées à celles de la glande génitale.

Au début de chaque évolution folliculaire ovarienne, c'est-à-dire dans les jours qui précèdent la menstruation, la mamelle, sous l'influence d'hormones élaborées dans la glande génitale, est le siège de modifications importantes. Elles ne sont autre chose qu'un début de transformation gravidique, préparant la mamelle au travail de la lactation. S'il n'y a qu'un « faux départ », ce processus histogénique est brusquement interrompu quand survient l'« avortement ovulaire » que trahit l'hémorragie cataméniale. Alors survient la régression et à cela se bornent les *modifications menstruelles de la glande mammaire*. Au contraire, s'il y a fécondation de l'ovule et nidation de l'œuf dans la muqueuse utérine, si la grossesse évolue normalement, les phénomènes sécrétoires, avec le développement de la glande, prennent une importance croissante, jusqu'au moment de la montée du lait, après l'accouchement. Et la sécrétion, qui acquiert alors des caractères particuliers du fait de la têtée, arrive à un taux élevé qui se maintient jusqu'au moment du sevrage. A ce moment, la glande, mise en repos, ne tarde pas à régresser. Et après l'involution du dispositif glandulaire qui avait assuré la lactation, la mamelle retrouve, avec quelques « vergetures » en plus, dans sa charpente conjonctive, la structure qu'elle avait chez la femme adulte, avant la gravidité.



Les nombreuses recherches effectuées au cours de ces trente dernières années ont mis en valeur un certain nombre de faits actuellement bien établis, démontrant les interrelations qui s'établissent entre la glande mammaire, la sphère génitale et les organes qui conditionnent leur développement respectif.

Les travaux classiques d'ANCEL et BOUIN (1909-1911) avaient déjà montré que l'évolution de la mamelle et en particulier que les structures prégravidiques étaient sous la dépendance des corps jaunes. Chez les femelles à ovulation spontanée et à corps jaune périodique, comme la femme, au début de chaque cycle folliculaire correspond une poussée de la glande mammaire, qui se congestionne et augmente de volume. Les recherches ultérieures de VINTEMBERGER (1925), d'ANCEL et VINTEMBERGER (1927), confirmées par celles de nombreux auteurs, en particulier celles de PARKES, de HARTMANN, de DUPRÉ et ALLEN, de R. COURRIER, de même que celles de TURNER et FRANK, de TURNER et GARDNER, de DE JONGH et DINGEMAN, de KAMENICEK ont établi que les hormones ovariennes et en particulier la *folliculine* (hormone folliculaire, œstrine, menformon, théeline...) et peut-être aussi la *progestine* (hormone du corps jaune de CORNER et ALLEN), d'après KALLAS et LIPSCHÜTZ, ont une action histogénétique indiscutable sur la glande mammaire et la préparent à la *lactation*.

Les recherches toutes récentes de G. PALLOT (1936) sur l'action de la folliculine isolée (ou combinée à celle des corps jaunes et de la préhypophyse) ont précisé l'action de ces substances sur la différenciation glandulaire et la sécrétion intraépithéliale.

D'autre part, les expériences de STRICKER et GRÜTER (1928) ont mis en valeur le rôle du *lobe antérieur de l'hypophyse* dans l'établissement de la sécrétion lactée, démontrée par celles de ALLAN et WILES et de SELYE COLLIP et THOMPSON.

Les études sur le mode d'action des substances extraites de la préhypophyse telles que la prolactine (isolée par RIDDLE, BATES et DYKSHORN) ou la *galactine* (de GARDNER et TURNER) ont permis d'établir qu'il existe un *principe galactogène*, dans le lobe antérieur de l'hypophyse.

Les travaux de SMITH et P. K. SMITH, de JONGH, de COLLIP, de NELSON, etc..., ont démontré que ce facteur galactogène de la préhypophyse est inhibé par les hormones ovariennes jusqu'au moment de l'accouchement.

A ces influences inhibitrices viennent s'ajouter celles qu'exerce le corps de l'utérus distendu sur ce même lobe antérieur, et, semble-t-il, par l'intermédiaire d'un centre nerveux, dont les expériences de SELYE, COLLIP et THOMPSON amènent à soupçonner l'existence. Elle permettrait d'expliquer le fait que la sécrétion lactée ne s'établit pas chez les parturientes paraplégiques (H. WARE, 1934).

C'est au moment où cessent ces inhibitions que se produit dans le sang une véritable décharge du principe hypophysaire galactogène et qu'a lieu la montée du lait.

La continuation de la sécrétion lactée demeure toujours sous le contrôle de l'hypophyse. Les expériences de SELYE, COLLIP et THOMPSON (1934), en accord

avec les données de HALBAN, ont montré qu'elle est maintenue en activité par un réflexe provoqué par la succion du mamelon. Au moment du sevrage, cette excitation cessant, la sécrétion lactée s'arrête.

De nombreuses expériences (KALLAS et LIPSCHÜTZ, TURNER...) ont établi de plus que les mamelles des mâles impubères, ou châtrés, sont aptes à sécréter du lait après avoir subi l'action de ces hormones<sup>(1)</sup>.

Ce ne sont pas d'ailleurs les seules hormones actives sur la mamelle. Certains auteurs se sont efforcés de mettre en valeur le rôle d'un certain nombre d'organes tels que : le lobe postérieur de l'hypophyse, le corps thyroïde, le placenta, la prostate, le foie et même de certaines substances de provenance inconnue retrouvées dans les excréta des mâles.

Dans cet ordre d'idées, on peut rappeler que CHAMPY (1935) a démontré expérimentalement ce caractère ambosexuel des hormones génitales. On peut encore rapprocher de ces faits les cas de SAENGER, d'ASKANAZY, de SCHMINCKE, rapportés par LITTEN (1926), où la sécrétion lactée paraît avoir été déclenchée par des hormones provenant de tumeurs ovariennes. On explique ainsi le cas curieux de lactation observé par GRÉGOIRE (1931) chez un Lapin mâle opéré d'une tumeur sertolienne du testicule. Il en est vraisemblablement de même de ces cas de lactation apparaissant chez l'homme « Hommes nourrices » signalés par les anciens auteurs et de ces lactations spéciales que R.

(1) La plupart des auteurs cités au cours de l'exposé qui précède l'ont été d'après les rapports de R. COURRIER (1931), de BROUHA et COLLIN (1935), à l'aide desquels le lecteur pourra trouver tous les renseignements bibliographiques qui n'ont pu trouver place ici. Consulter aussi les articles de G. PALLOT (1935-1936).

DUVAL (1881) étudie dans sa thèse sur « la sécrétion mammaire non puerpérale ». On pourrait citer encore des travaux du genre de ceux de DECHAMBRE et BOURDELLE (E.), qui tendent à établir qu'on peut obtenir des sécrétions lactées chez les hommes (Indiens du Pérou) et chez certains animaux mâles, « donc en dehors de toute influence hormonale d'origine ovarienne ou utérine ».

A ces faits anormaux se rattachent encore les troubles sécrétoires neuro-endocriniens dont ROUSSY et MOSINGER (1934) viennent de tracer le tableau d'ensemble dans un récent travail.

Je rappellerai encore que la poussée lactogène que l'on rencontre dans la mamelle des nouveau-nés des deux sexes (Lait de Sorcière) s'explique tout naturellement par l'action des hormones maternelles qui, ainsi que l'a montré R. COURRIER (1924) pour la folliculine, traversent le placenta maternel.

Je n'insisterai pas davantage sur ces questions d'endocrinologie mammaire, qui ont été exposées magistralement dans les rapports de R. COURRIER (1931) et ceux de L. BROUHA et R. COLLIN (1935), auxquels j'ai fait de larges emprunts dans les lignes qui précèdent. Il était cependant indispensable d'esquisser dès maintenant une mise au point rapide de l'ensemble de ces données auxquelles je serai souvent obligé d'avoir recours dans les pages qui suivent, pour expliquer les modifications que subit la sécrétion mammaire aux diverses périodes de l'existence.

Quand j'ai entrepris ces recherches, sur les conseils du Professeur J. TURCHINI, voici bientôt quatre ans, je m'étais proposé d'étudier exclusive-



ment la glande mammaire de la Femme. Dans l'impossibilité où je me suis trouvé de me procurer les stades les plus intéressants, ceux qui coïncident avec la sécrétion au moment même de la tétée, j'ai dû compléter par la suite ma documentation par l'étude de la mamelle du Cobaye en lactation. J'ai pu me convaincre par la comparaison des autres phases du processus que le comportement de l'épithélium sécrétant est sensiblement le même chez la Femme que chez les Mammifères de laboratoire, comme l'avaient indiquée PARTSCH (1880), DUCLERT (1893), UNGER (1898), BROUHA (1905), BERTKAU (1907), etc...

Mes recherches ont porté sur 43 mamelles humaines : 5 fœtus de 3 à 9 mois morts pendant le travail, 8 nouveau-nés à terme ou prématurés (des septième, huitième et neuvième mois) ayant vécu de quelques heures à 4 jours, et l'un d'eux mort seulement le trente-huitième jour ; 4 enfants de 4, 6, 9 et 12 ans 1/2 ; 10 femmes de 15 à 55 ans, n'ayant pas allaité, réglées, sauf une, aménorrhéique ; 5 femmes de 25 à 47 ans ayant nourri ; 2 femmes mortes après l'accouchement de 14 et de 20 ans ; une de 26 ans morte 20 jours après un avortement au quatrième mois de la grossesse ; une de 40 ans au sixième mois de la grossesse ; 4 femmes ayant nourri, l'une opérée quelques heures après la dernière tétée, les 2 autres mortes d'infection puerpérale dans les jours qui suivent l'accouchement ; la dernière opérée 3 mois 1/2 après le sevrage d'une galactocèle ; enfin 3 examens partiels sur biopsies, 1 au prémenstruum et 2 dans l'intervalle des règles.

J'ai pu avoir ainsi à ma disposition un riche matériel et, dans de très bonnes conditions de fixation, grâce à la bienveillance de mes Maîtres dans les Hôpitaux, et tout particulièrement de M. le Professeur P. DELMAS. Dans son service de la Maternité, la collaboration de Mlle J. BAZIN, directrice, m'a été précieuse. Je dois aussi au Professeur GUÉRIN DE MONTGAREUIL VALMALE, de la Faculté de Médecine de Marseille, d'intéressantes pièces, et le Professeur AIMES m'a donné un riche matériel opératoire. Qu'ils veuillent bien tous trouver ici l'expression de mes remerciements et de ma profonde reconnaissance.

Chez le Cobaye j'ai examiné 13 mamelles recueillies à la fin de la gestation, immédiatement après la tétée, ou un temps variable après la tétée (4 heures, 12 heures, 48 heures, 3 jours, 6 jours et 9 jours après).

*Technique.* — Les mamelles de fœtus, d'enfants, de femmes, ont été fixées au formol neutre (solution de Sjöbring à 1/4), au liquide de Bouin ou par la méthode de CIACCIO pour les graisses. Certaines d'entre elles ont été coupées *in toto*. Je me suis servi des colorations courantes : l'hématéine-éosine-orange, laque ferrique, trichromes de Mallory et de Prenant, Soundan III avec coloration nucléaire. Dans les cas favorables (mamelles opératoires ou autopsies précoces, de même que les mamelles de Cobayes, j'ai employé les méthodes mitochondriales (Altmann-Meves, Regaud, Tupa, Benoit, Gough-Fulton) et les méthodes golgiennes de Cajal et de Da Fano).

Dans les pages qui vont suivre, j'exposerai d'abord

les phénomènes sécrétoires au cours de la lactation « de nourrissage », qui est le processus sécrétoire le plus parfait de la glande mammaire. On pourrait la dénommer plus simplement : *la sécrétion trophocrine*. Dans une seconde partie, j'ai groupé sous la désignation de *sécrétions colostrales*, toutes les sécrétions de la glande mammaire qui ne sont pas utilisées par le nourrisson et qui sont vouées à une résorption plus ou moins lente.





## **PREMIÈRE PARTIE**

# **La sécrétion lactée d'allaitement ou sécrétion trophocrine**



## 1° HISTORIQUE

Mon intention n'est pas de retracer ici un historique complet avec tous les travaux consacrés à l'étude cytologique de la sécrétion lactée. Il en est d'excellents dans plusieurs ouvrages déjà anciens, tels ceux de DUCLERT (1893), de BIZZOZERO et OTTOLENGHI (1900), de BROUHA (1905), etc.), très heureusement complétés par la riche documentation des articles de Von EGGELING (1927) et de SCHULTZ (1933). Je me suis contenté d'essayer de donner un aperçu sur l'évolution des idées en ce qui concerne les modifications morphologiques de la glande mammaire qui aboutissent à la formation des éléments du lait, relevant au passage quelques faits qui m'ont paru avoir un certain intérêt, en faveur de l'interprétation que je propose plus loin, pour expliquer cette élaboration.

C'est DUVERNOY le premier, qui a rangé en 1751 la glande mammaire du Hérisson parmi les *glandes conglobées*, comme l'on appelait alors les glandes en grappes. Le fait a été confirmé chez la Femme par MASCAGNI (1787) et plus tard par Johannes MÜLLER (1830). Mais ces auteurs, avec les faibles grossissements dont ils disposaient, n'ont pu observer que des *lobules*. Il faut arriver au travail de BERRES (1830)

pour avoir des indications précises sur les *acini* ou *vésicules terminales*, qu'il décrit comme formées d'une *lamelle cornée* (notre membrane basale) revêtue en dedans de « molécules » dans lesquelles HENLE (1843), après avoir distingué un *noyau*, reconnut l'existence d'un *épithélium* entourant la cavité glandulaire.

La première tentative d'explication de la production du lait est due à NASSE (1840) qui admettait que ce liquide était le produit de la fonte grasseuse résultant de la dégénérescence des cellules les plus superficielles de l'épithélium des conduits, qu'il considérait comme pluristratifié.

C'était la *théorie holocrine* défendue ensuite par REINHARDT (1845) et par WILL (1850). Elle fut bientôt généralement admise quand elle eut l'assentiment de KÖLLIKER (1852) et de VIRCHOW (1868). La glande mammaire était assimilée aux glandes sébacées, dont le produit de sécrétion était le résultat de la fonte grasseuse totale des cellules glandulaires.

Cette théorie fut considérée, par la suite, comme n'ayant plus qu'un intérêt historique. Toutefois elle fut reprise en 1877 par KOLESSNIKOW. Et c'est d'un point de vue analogue que procède KEIFFER (1902), qui fait dériver la sécrétion lactée d'une prolifération mitotique intense des cellules de l'assise épithéliale unistratifiée des alvéoles. Ainsi prend naissance une sorte de « formation adénomateuse » qui remplit leur cavité. Le lait procède de la fonte des éléments voisins du centre, tandis que ceux de la périphérie prolifèrent. Plus récemment GUILLEBEAU (1916) dé-



fend encore cette théorie holocrine pour la production du lait chez la Vache : il estime que la « propriété formative » est la caractéristique des épithéliums mammaires, qui ont à faire face à une demande très importante de matériaux nutritifs entrant dans la constitution du lait.

En réalité, la théorie holocrine de la sécrétion lactée formulée d'une façon aussi absolue fut abandonnée d'une façon à peu près totale, quand KEHRER (1871) put établir que la paroi épithéliale des alvéoles sécrétantes ne comportait qu'un seul rang de cellules. Et LANGER (1871), dans son article classique du *Manuel de STRICKER*, formule une *théorie franche-ment mérocrine* : la cellule glandulaire évacue les gouttes de graisse accumulées vers leur sommet sans se détruire. Elle fut adoptée par STÖHR dès 1887, dans les éditions successives de son *Manuel technique d'histologie*. L'important mémoire de BIZZOZERO et VASSALE (1887) fut un plaidoyer éloquent en sa faveur, et leur principal argument fut, que pendant la lactation, il n'y a point de régénérations cellulaires, ni par cinèses, ni par amitoses. BENDA (1893) exclut de même les processus nécrobiotiques totaux ou partiels des éléments glandulaires, et s'élève contre leur « décapitation », dont les aspects, considérés comme normaux par certains auteurs, seraient dus à des artefacts ou à des phénomènes d'altération cadavérique. UNGER (1898) était aussi affirmatif dans ce sens, et note que le processus de sécrétion chez la Femme se fait suivant le même mode que chez les animaux de laboratoire. C'est aussi l'avis de BERTKAU (1907) chez la

Femme, la Vache et la Chienne. Mais s'il met, lui aussi, *l'état frangé* du bord cellulaire sur le compte d'erreurs de technique, il se demande si on ne pourrait pas avec ARNOLD (1914) l'attribuer à l'acte mécanique exercé sur le sommet des cellules par les succtions énergiques du nourrisson.

C'est ainsi que certains auteurs (on pourrait dire la presque totalité), frappés par ces images de « décapitation », se sont ralliés à l'idée défendue par R. HEIDENHAIN (1880) et par ses élèves : la production du lait relève à la fois d'un *processus d'élaboration* cellulaire et de la *destruction* d'une partie de la cellule. C'est la *théorie mixte* ou *holo-méocrine*.

Elle a été formulée pour la première fois dans la thèse de PARTSCH (1880). D'après lui, le processus est le même chez la Femme et chez les animaux de laboratoire. La cellule élabore la graisse par un processus méocrine. Celle-ci va s'accumuler vers l'apex des cellules qui se gonfle et fait une saillie papilliforme dans la cavité de l'acinus. Les contractions du cytoplasme déterminent l'expulsion des sphérules graisseuses qui peuvent entraîner la partie saillante du corps cellulaire, sans qu'on puisse toutefois invoquer un processus de dégénérescence.

D'après ses travaux et ceux de son élève PARTSCH, R. HEIDENHAIN put établir un cycle fonctionnel complet de la cellule mammaire. D'abord aplatie et à contours imprécis elle augmente ensuite de hauteur et forme un *dôme* saillant dans l'alvéole distendue par les enclaves graisseuses sous forme de sphérules plus ou moins grandes. Ultérieurement la partie sail-

lante, avec ses enclaves, et souvent aussi avec un des noyaux de la cellule (binucléée en général), comparée à un capuchon (Kappen), est *décapitée* et tombe dans l'alvéole. La cellule est ainsi redevenue basse, et le cycle recommence.

Pour préciser le comportement des noyaux qui disparaissent en partie, sans qu'il ait pu voir comment se multiplient (mitose ou amitose ?) ceux qui restent, HEIDENHAIN fit étudier ce point particulier par NISSEN (1886). Cet auteur a confirmé qu'il existe des dégénérescences des noyaux (chromatolyse, caryorrhexie) qui aboutissent à la formation de sphérules ou *corps de Nissen* (ainsi qu'on les a nommés plus tard), chargées de débris nucléaires. Ce serait pour l'auteur la principale source des nucléo-albumines du lait, en particulier de la caséine, rangée alors parmi les nucléo-protéïdes. BIZZOZERO et VASSALE (1887) ont pu vérifier l'existence de ces corps de Nissen, à la formation desquels contribueraient d'après eux les granulations du cytoplasme. Ils ne recevraient du noyau que des substances chromatiques dissoutes.

FROMMEL (1892) confirme la théorie de HEIDENHAIN et insiste sur l'importance de l'expulsion des noyaux, dont il ne peut préciser le mode de multiplication. STEINHAUS (1892), au contraire, vit de nombreuses caryocinèses, chez le Cobaye, donnant naissance à des noyaux superposés dont le supérieur seul est entraîné avec le dôme cellulaire quand il tombe dans l'alvéole. Son travail mérite une mention spéciale car il cherche à pousser plus loin que ses devanciers l'origine des produits de sécrétion de la cellule mam-

maire. Utilisant la technique d'ALTMANN pour la mise en évidence des bioblastes, identifiés plus tard avec les mitochondries, il retrouve ces granules dans le cytoplasme de la cellule mammaire au moment où ALTMANN signale aussi leur existence et admet que les grains de graisse ainsi que d'autres granulations de la cellule qui vont former les éléments du lait dérivent de la transformation de ces corpuscules.

Ces données furent confirmées par DUCLERT (1893) dans sa thèse inaugurale, qui réalise une excellente mise au point du sujet. Il trouve que les auteurs précédents ont exagéré l'importance de l'élimination nucléaire ; de même SPAMPANI (1899) qui s'attache à décrire tout spécialement les franges du rebord cellulaire dilacéré. Au contraire, MICHAELIS (1898) réduit la perte cellulaire à la chute des noyaux, qui fournissent les éléments de la caséine, l'ensemble de la sécrétion se faisant suivant le mode mérocrine pur, tel que l'avait décrit BENDA (1893).

Le travail devenu classique de LIMON (1902) marque un retour complet à la théorie de HEIDENHAIN. Il précise la description des dômes cellulaires et celle des divers éléments de la cellule, du noyau, du cytoplasme, où il retrouve les *filaments* ergastoplasmiques que venaient de décrire P. et M. BOUIN (1899) et GARNIER (1899) dans d'autres organes. La cellule qui excrète, s'étrangle, et le dôme décapité, chargé d'inclusions cytoplasmiques et de l'un des noyaux dégénéré, tombe dans l'acinus où il subit une histolyse rapide pour former les éléments du lait. La cellule devenue basse reforme sa membrane apicale, aug-

mente de hauteur et reprend sa forme pyramidale avec son dôme saillant dans l'alvéole, et le processus recommence. TRICOMI-ALLEGRA (1903) se rallie à la décapitation cellulaire mais n'admet pas l'expulsion des noyaux.

L'important travail de BROUHA (1905) confirme encore dans ses grandes lignes le cycle sécrétoire de la cellule mammaire, tel que l'a établi R. HEIDENHAIN (1880). Mais il trouve que l'activité sécrétoire élaboratrice de la graisse, et l'excrétion de ses sphérules se poursuivent pendant toutes les phases du cycle, et la décapitation n'a d'autre but, selon l'auteur, que d'apporter au lait les éléments nécessaires à la synthèse des albuminoïdes normales. A cela se borne la sécrétion holocrine. Celle qui fournit la graisse est purement mérocrine. Comme MICHAELIS, il attribue une importance particulière à l'expulsion des noyaux, souvent dégénérés, en pycnose ou en caryorrhexie, comme l'avait vu NISSEN, les morts cellulaires étant fréquentes en raison du travail important fourni par la glande.

La thèse de SCHIL (1912) vient encore à l'appui de la théorie de HEIDENHAIN. Il décrit lui aussi une phase de sécrétion cellulaire caractérisée par l'augmentation du volume de la cellule, dont le sommet forme un dôme arrondi, dans la lumière de l'alvéole. Il identifie de façon précise les filaments ergastoplasmiques à l'appareil mitochondrial qu'il colore par la méthode de Benda, et leur attribue un rôle important dans la synthèse des graisses. L'excrétion se produit par décapitation des dômes et l'expulsion des noyaux



est importante, leur remplacement se faisant par amitose de ceux qui persistaient. J. ARNOLD (1914), reprenant une idée d'OTTOLENGHI (1901), insiste au contraire sur le fait que, en réalité, les phénomènes de destruction cellulaire et d'expulsion des noyaux ne sont pas aussi massifs que l'ont admis les auteurs précédents. Il s'agit de phénomènes nécrotiques tenant à l'usure des cellules glandulaires très actives. La graisse est le résultat d'un processus de synthèse cytoplasmique qui se fait dans la partie basale du corps de la cellule ou autour du noyau, dans une zone riche en granulations, au voisinage de l'appareil réticulé de Golgi qu'ARNOLD assimile au trophoponge de E. HOLMGREN. Les gouttelettes ainsi formées vont confluer dans la partie supérieure gonflée de la cellule. La cellule mammaire, d'après ARNOLD, est encore le siège d'une importante élaboration de substances « albuminoïdes » sous forme de granulations et de boules intracytoplasmiques, que l'on retrouve dans les lumières glandulaires. L'évacuation des produits sécrétés n'exige pas la destruction de tout ou partie des corps protoplasmiques : elle ne prend une allure dégénérative que dans les éléments usés et morts. D'après cet auteur on aurait exagéré aussi l'importance du processus de décapitation cellulaire, qui est souvent plus apparent que réel (obliquité des coupes, artefacts divers) mais qui pourrait peut-être tenir à la succion énergétique du nourrisson au moment de la tétée.

Cet important travail d'ARNOLD a nettement mis sur le terrain de la cytologie générale la question de l'origine des produits élaborés qu'il n'a pu résoudre.

Les travaux ultérieurs entrepris dans cette direction, s'ils n'ont pas apporté une solution entièrement satisfaisante, ont fourni toutefois des données du plus haut intérêt.

HOVEN (1911-1912) a étudié spécialement le rôle du chondriome dans la genèse des graisses, et précisé les données de STEINHAUS (1892), de UNGER (1898) et d'ALTMANN (1894). Il admet que les chondriocentes se fragmentent en grains mitochondriaux, d'où dérivent des *plastés* au sens de PRENANT (1910), qui sont les « préproduits » non seulement des sphérules de graisse, mais encore des grains albuminoïdes de la caséine et du sucre de lait.

Vers la même époque, TELLO (1913) observait chez la Femme, sur des lobules glandulaires, sains et en bordure d'adénomes, l'appareil de Golgi dont les variations, au moment de la formation de la graisse, semblent indiquer qu'il ne reste pas inactif au cours de ce processus tandis que KOLMER (1916) rapporte ces modifications à des déplacements passifs imprimés au réseau Golgien par l'accumulation des graisses. Dans un important mémoire consacré à l'étude de cet appareil, DA FANO (1922) signale les modifications importantes qu'il subit au moment de l'élaboration des graisses chez les animaux de laboratoire (Rat, Souris, Cobaye, Lapin, Chat). Elles sont en rapport avec les mouvements des substances et les mutations chimiques dont le cytoplasme est le siège au moment où s'élaborent les produits de sécrétion.

BEAMS (1927) signale aussi dans l'épithélium mammaire du Rat, au cours de la gestation et de la lactation, l'hypertrophie du matériel golgien, et les con-

nexions étroites qui existent entre ces modifications morphologiques et la production des graisses. Plus récemment WEATHERFORD (1929), dans un travail très soigné, a confirmé les données de DA FANO, et a montré qu'à toute suspension expérimentale de la lactation correspond une réduction de l'appareil de Golgi. Il a suivi également les variations du chondriome et sa régression dans l'intervalle des tétées. Sans vouloir préciser le rôle de ces dispositifs, il trouve que leurs variations fournissent des indications précises sur l'activité cytoplasmique. Ces données sont confirmées dans le travail ultérieur de K. R. JEFFERS (1935) chez le Rat. Elle a observé les variations dans la forme et la quantité des chondriosomes dont l'état filamenteux caractérise la période d'élaboration cellulaire active. L'expulsion de la graisse résulte de la contraction du cytoplasme et laisse les cellules intactes. Certaines d'entre elles dégénèrent et leur noyau est alors pycnotique. Dans l'involution, ces phénomènes de désintégration s'accusent et les grains albuminoïdes envacuolés du cytoplasme deviennent très abondants au début ; dans la suite, il y en a de moins en moins ; mais on trouve toujours du lait dans quelque alvéole.

Je rappellerai ici que DOUBROW (1924) et MAURY (1934) ont étudié le chondriome des cellules mammaires en marge des tumeurs et ont décrit les modifications du chondriome rappelant celles des cellules normales.

Je n'insiste pas sur les faits apportés par ces divers auteurs. Je me borne ici à situer leurs travaux dans

un historique d'ensemble sur la sécrétion lactée. J'exposerai plus loin, avec plus de détails, leurs résultats quand je les discuterai dans les pages suivantes consacrées à la description de la cellule mammaire au cours de la sécrétion lactée « trophocrine ».





## 2° LA CELLULE MAMMAIRE EN GENERAL ; L'HYALOPLASME

La sécrétion lactée a pour siège à peu près exclusif les *vésicules terminales*, *alvéoles* ou *acini glandulaires*. J'indiquerai plus loin dans quelle mesure les conduits excréteurs sont susceptibles de participer à la production du lait.

A ce moment-là, les vésicules sont plus ou moins dilatées (fig. 10, 11, 12) et leurs parois sont séparées par de minces cloisons conjonctives, riches en capillaires sanguins qui sont au contact de leur membrane vitrée. De telle sorte que l'ensemble de la coupe, vue à faible grossissement, ressemble assez bien à celle des alvéoles pulmonaires suivant la comparaison employée par von EGGELING (1927) pour caractériser les alvéoles dilatées des nouveau-nés dans la sécrétion du lait de sorcière. On trouvera dans le chapitre suivant la description des modifications successives qui ont amené l'ébauche mammaire primitive jusqu'à cet état qui réalise l'expression la plus parfaite de son développement. Dans celui-ci uniquement consacré à l'étude des processus sécrétoires qui aboutissent à la formation des éléments figurés du lait, je ne m'occuperai que des modifications de structure des cellules sécrétantes.

Les auteurs sont aujourd'hui d'accord sur le fait que les cellules épithéliales sécrétantes sont disposées sur une seule rangée, autour des cavités alvéolaires, ainsi que l'a établi LANGER (1871). Elles se continuent, au niveau du collet de l'alvéole terminale avec l'assise épithéliale superficielle des conduits galactophores.

Entre les pieds de ces cellules et la *membrane propre*, il y a une assise discontinue d'éléments aplatis, fusiformes ou étoilés, à noyaux en général plus chromatiques que ceux des cellules sécrétantes. BENDA (1893) les avait assimilés aux cellules myo-épithéliales des glandes salivaires et des sudoripares, sans pouvoir mettre en évidence les caractères histologiques de leur contractilité. LACROIX (1894) avait confirmé qu'elles s'anastomosent et forment un dispositif analogue aux paniers de BOLL. BERTKAU (1907) avec des méthodes de colorations plus électives a pu caractériser leurs myofibrilles et les définir cytologiquement comme des cellules myo-épithéliales.

Au cours de ce chapitre, je vais examiner successivement tous les éléments qui composent le corps cellulaire, et dans les modifications, desquels, à tort ou à raison, on a voulu trouver l'explication de l'origine des produits élaborés par la cellule. J'essayerai ensuite, d'après les résultats de cette étude, d'établir le cycle sécrétoire de la cellule mammaire au cours de la sécrétion lactée.

Ce qui caractérise les vésicules mammaires à la période de sécrétion lactée trophocrine, ce sont les grandes inégalités de hauteur des cellules épithé-  
lia-

les prismatiques et le fait que la plupart d'entre elles s'érigent et se dressent, isolées, dans la cavité par leur extrémité apicale en forme de dômes bien décrits par HEIDENHAIN (1880) sous le nom de « Kappen » (capuchons, bonnets). Ces cellules alternent souvent avec des cellules basses, comme l'indique

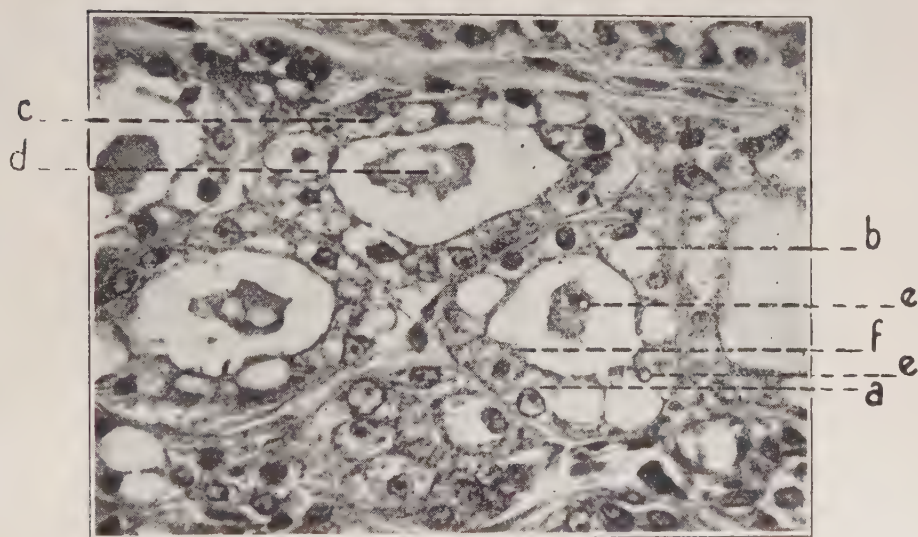


FIG. I. — Sécrétion colostrale post-gravidique chez la Femme. Formol, hémalum, éosine-orange. Pour montrer la régularité du pourtour des lumières glandulaires. *a*, début de la sécrétion; *b*, cellule distendue par la graisse; *c*, cellule vidée de son produit, mais dont le pôle apical est intact; *d*, coagulum de substance albuminoïde acidophile creusé de vacuoles de graisse; *e*, *e*, lymphocytes; *f*, cellule épithéliale surmontée de sa sécrétion albuminoïde.

SCHIL (1912), ce qui contribue encore à accentuer l'irrégularité de la bordure épithéliale des alvéoles comme on peut le voir sur les fig. 10 et 12<sup>(1)</sup>. Ces

(1) Les chiffres romains renvoient aux *figures du texte*; les chiffres arabes, à celles des *planches hors-texte*.

images forment un contraste très net avec celui des alvéoles en sécrétion colostrale, quel que soit leur calibre : dans ce cas, la surface des cellules, même chargées de graisses, forme une ligne courbe parfaite ou légèrement sinueuse en bordure de la cavité alvéolaire (cf. fig. I, et 30 et 31 d). Les auteurs ont donné plusieurs explications de ces variations dans la forme des cellules sécrétantes.

Il me paraît, dans ce cas, qu'il ne saurait être question de modifications consécutives à la *distension* plus ou moins considérable de la paroi alvéolaire sous l'influence du contenu, car alors les modifications devraient porter sur toutes les cellules de la bordure d'une même cavité, leur forme étant d'autant plus basse que la distension est plus grande, et leur aspect devrait être homogène. On ne saurait non plus mettre ces variations de hauteur, sous la dépendance de *rétractions localisées* de la paroi que BENDA (1893) attribue aux contractions de celle-ci; car dans ce cas von EGGELING (1927), à savoir que ces deux causes interviendraient, ne me paraît pas convenir. On est ainsi amené à conclure qu'il s'agit de variations individuelles qu'on ne saurait rattacher à aucun autre processus que celui de la sécrétion. L'étude cytologique de ces cellules va confirmer ce point, qu'il s'agit de stades fonctionnels différents. L'activité sécrétoire considérable, et l'élaboration presque continue de produits de nature diverse, rend difficile, une description concrète et générale du cytoplasme de la cellule mammaire, car sa constitution est éminemment variable.

Dans les cellules de forme basse que l'on considère en général comme des éléments au repos, le cytoplasme a une structure finement granuleuse et renferme le plus souvent quelques vacuoles au sein desquelles on trouve des grains de sécrétion.

Cet état de repos ressemble assez à celui des cellules glandulaires en régression, dont il peut n'être que le début si le repos se prolonge.

Ici, j'aurai surtout en vue la cellule en pleine sécrétion, telle qu'on la voit dans la mamelle en train d'être tétée, alors que les produits élaborés ont été aspirés en quelque sorte par une succion énergique du mamelon. La sécrétion n'est pas interrompue par cette inutrition, puisqu'elle dure autant que la tétée et se prolonge dans l'intervalle au cours duquel les produits sécrétés s'accumulent dans les alvéoles et dans les conduits et distendent les cavités mammaires pour être évacués au début de la tétée suivante. Je n'ai pu vérifier, chez la Femme, l'aspect du cytoplasme à ce moment précis, n'ayant jamais pu me procurer une mamelle immédiatement après la tétée ; mais la concordance des stades ultérieurs avec ce que j'ai vu chez le Cobaye m'autorise à penser qu'il doit en être de même chez la Femme.

C'est à ce moment que la partie inférieure infranucléaire de la cellule subit les modifications les plus caractéristiques ; elle est le siège d'un développement progressif, sorte de *turgor*, au cours duquel le cytoplasme présente avec le maximum de netteté ses différenciations sécrétoires. Marchant de pair avec l'augmentation de la hauteur de la cellule (fig. 11 et 12), le



noyau subit un déplacement ascensionnel progressif au cours duquel il s'écarte graduellement de la membrane basale jusqu'à venir occuper la partie apicale de la cellule. Quand il y a deux noyaux, l'un d'eux reste au-dessous de l'autre, mais souvent ils viennent tous les deux se juxtaposer contre la limite supérieure de la cellule. Ce fait rappelle un phénomène bien connu au cours du processus sécrétoire de certaines glandes, en particulier les glandes à venin des Ophiidiens. Il avait été déjà entrevu par LEYDIG (1885) ; mais il a été bien étudié par LAUNOY (1903), qui lui a donné le nom « d'antéropulsion » du noyau. Si l'on considère que le noyau dans les cellules basses est à peine à 2 ou 3  $\mu$  de la membrane basale, tandis qu'il s'élève jusqu'à une distance de 15 à 20  $\mu$ , on voit que l'antéropulsion, telle que l'évalue LAUNOY, peut atteindre 15  $\mu$  à 18  $\mu$  environ.

Dans le cas de la cellule mammaire, il semble bien que ces déplacements du noyau sont passifs, et sous la dépendance des transformations profondes que subit la zone basilaire de la cellule. La phase aqueuse de l'hyaloplasme s'accroît fortement pendant la tétée, du fait de puissants courants liquides qui dialysent en le traversant en direction radiaire, depuis sa face basale jusqu'à la surface de l'apex. Quelle que soit la technique employée, pourvu qu'il s'agisse de fixateurs assurant une bonne conservation du cytoplasme, de ses protides et surtout de ses lipides, tel que le liquide de Ciaccio, de Helly, de Regaud, de Bouin à l'acide trichloracétique, ces zones hydratées se traduisent alors par l'existence de *stries claires*, légère-

ment sinueuses, d'épaisseurs inégales, qui parcourent le corps cellulaire, en direction radiée de la base au sommet (fig. II A, et 2, 11 et 12). N'était le manque de précision de leurs contours par place, on pourrait se demander s'il ne s'agit pas de canalicules intracellulaires s'ouvrant à la périphérie. D'autant plus qu'on les voit quelquefois déboucher sur la face inférieure de la cellule quand elle se détache un peu de la vitrée et qu'ils donnent l'impression, d'autre part, de s'ouvrir — en créant des interruptions dans la membrane apicale — au sommet de la cellule, en pleine cavité alvéolaire. Quand la cellule est coupée transversale-

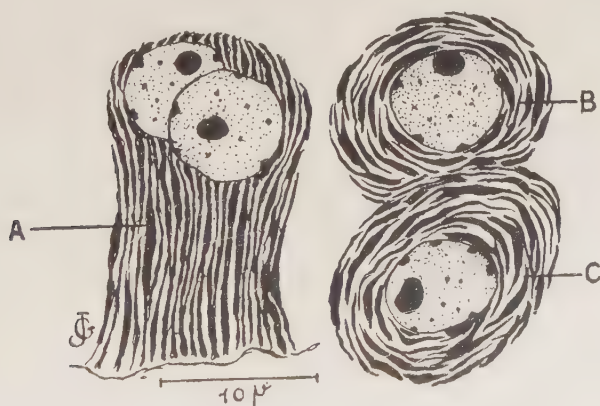


FIG. II. — Mamelle de Cobaye en lactation pour montrer l'état « feuilleté » du cytoplasme. a, cellule en turgor sectionnée en long avec noyau en antéropulsion et cytoplasme basal strié; b, c, deux cellules sectionnées en travers au niveau de l'apex, avec striation du cytoplasme concentrique au noyau.

ment (fig. II, B et C), on peut se convaincre qu'il s'agit en réalité de *fissures*, concentriques au noyau découpant le cytoplasme en lamelles irrégulières et on-

dulées qui lui donnent un aspect feuilleté tout à fait caractéristique.

Cet aspect fissuré du cytoplasme paraît donc lié à l'existence de courant d'hydratation de l'hyaloplasme, dont la phase aqueuse, considérablement augmentée à ce moment, est mise en mouvement par le passage d'une masse liquide importante, qui, venue du milieu intérieur, transite à travers la cellule pour passer dans la masse liquide du lait. On doit admettre en effet que, pendant la tétée, la paroi sécrétante de la mamelle est forcément traversée par une masse importante de liquide, c'est-à-dire par du plasma interstitiel, apportant à la cellule du glucose qu'elle transforme en lactose et des sels minéraux que l'on retrouve dans la sérosité du lait. D'après NUSH et ZWART, cités par GUILLEBEAU (1916), on sait qu'une bonne Vache laitière produit 6 à 10 litres de lait à chaque traite, dont une moitié provient du liquide accumulé dans les conduits mammaires pendant la pose, l'autre moitié est sécrétée pendant les 8 à 10 minutes que dure la traite. S'il en est de même chez la Femme, pour une tétée de 150 centim. cubes fournis par une mamelle, il doit y avoir 75 centim. cubes élaborés dans l'intervalle, l'autre moitié étant sécrétée pendant les quelques minutes que dure la tétée. La cellule mammaire, en même temps qu'elle est soumise à un travail sécrétoire intense — puisque le lait de la fin de la tétée est plus riche en extrait sec que celui du début — doit éliminer une quantité relativement considérable de liquide. Celui-ci manifeste son passage à travers la cellule par ces veines claires

qui hydratent l'hyaloplasme en donnant à la cellule l'aspect strié plusieurs fois mentionné par les auteurs.

Déjà BIZZOZERO et VASSALE (1887) avaient noté cette architecture lamellaire de la partie basale du cytoplasme ; RAUBER (1879), chez le Lapin, le Rat, la Vache, avait observé cette structure qu'il retrouvait aussi chez la Femme, et il la rapporte à la présence de bâtonnets perpendiculaires à la vitrée, rappelant de très près ce que l'on trouve dans la cellule rénale et salivaire. Cette comparaison est d'autant mieux justifiée que c'est à ce niveau que LIMON (1902), pendant la sécrétion, a pu identifier des filaments ergastoplasmiques radiés qui joueraient un rôle important dans l'élaboration des produits de la cellule. Et il fonde son opinion sur les changements de forme de ces filaments et sur leur réduction quand l'activité sécrétoire de la cellule s'atténue.

Cette conception fut, dans une certaine mesure, confirmée dans la suite, quand les progrès de la technique eurent permis de définir ces filaments et de montrer les relations étroites qu'ils ont avec les chondriosomes, sans que l'on puisse cependant les assimiler à ces formations, comme je l'indiquerai dans la description du chondriome de la cellule mammaire.





### 3° LE NOYAU

La première question qui se pose, en ce qui concerne le noyau, est celle du *nombre*. Est-il unique ou multiple ? Elle a son importance ; car pour certains auteurs, on l'a vu plus haut, il se ferait au cours de la sécrétion lactée, une importante consommation de noyaux, qui fourniraient des éléments essentiels, en particulier des nucléo-protéïdes entrant dans la constitution du lait. C'est ainsi que KEHRER (1871), FROMMEL (1892), SZABO (1896), MICHAELIS (1898), DUCLERT (1893), OTTOLENGHI (1900), LIMON (1902), HOVEN (1911), etc... ont signalé l'existence de plusieurs noyaux souvent deux et quelquefois trois, surtout dans les cellules hautes. Ils se disposent alors l'un au-dessus de l'autre et le plus superficiel serait destiné à être éliminé au cours de l'excrétion cellulaire.

Sans doute, il faut admettre avec OTTOLENGHI (1899) qu'il y a des différences suivant les espèces et pourrait-on ajouter, suivant le moment où se fait l'observation. En ce qui me concerne, j'ai vu que le noyau est souvent double dans la mamelle du Cobaye prélevée après la tétée ; rapidement, quand la mamelle n'a pas été tétée, au bout de 5 à 6 jours, les cellules en général ne présentent plus qu'un seul

noyau (fig. 36). Chez la Femme, je n'ai eu l'occasion d'examiner qu'une seule mamelle prélevée peu après la dernière tétée (le lendemain) : les noyaux étaient toujours uniques (fig. 31, 42 et 43). Si on ne peut rien conclure de précis à ce sujet vu le stade de repos assez long, en ce cas après la tétée, on peut se convaincre cependant que la notion de la multiplicité ne tient pas seulement à une erreur d'interprétation de coupes obliques, comme l'avaient pensé BENDA (1893), UNGER (1898), ARNOLD (1914), car même dans les points où les coupes étaient obliques, je n'ai jamais eu cette impression dans cette mamelle de Femme.

La *forme* des noyaux est en principe celle d'une sphère ou d'un ovoïde régulier, ce dernier orientant son plus grand diamètre dans le sens de celui de la cellule (vertical dans les cellules prismatiques hautes, horizontal dans les cellules basses). Quand le corps de la cellule est distendu par les produits de sécrétion, il arrive que la surface se déprime. Ce fait s'observe surtout avec les sphérules de graisse, dont la viscosité est supérieure à celle du noyau et l'on voit ce dernier prendre un aspect bosselé.

Le *volume* des noyaux présente des variations observées par ARNOLD (1914), qui, d'après lui, n'ont aucun rapport avec la sécrétion. MICHAELIS (1898) signale également l'augmentation de leur volume.

La *situation* des noyaux n'est pas quelconque pendant cette période de sécrétion lactée. Au fur et à mesure que l'activité élaboratrice de la cellule augmente, le noyau, abandonnant la situation basale, voi-

sine de la membrane limitante qu'il occupe sur la cellule au repos, s'élève dans le corps cellulaire jusqu'au voisinage de l'apex. J'ai déjà indiqué l'existence de phénomènes très nets d'*antéro-pulsion du noyau*, intimement liés aux modifications du cytoplasme.

D'après certains auteurs, la *structure* nucléaire présente des variations qui seraient en rapport avec le fonctionnement. D'une façon générale, tous ces noyaux sont clairs, vésiculeux pendant la sécrétion lactée, avec une membrane nette contre laquelle viennent s'appliquer de petites mottes de chromatine, comme l'ont indiqué UNGER (1898) et SZABO (1896) pour qui cette margination de la chromatine serait caractéristique de l'activité glandulaire.

Chez le Cobaye, d'après LIMON (1902), le noyau au repos est muni d'une mince membrane et sa chromatine est disséminée sous forme de nombreux grains sur un réticulum net ; la nucléole n'est pas visible. Pendant la lactation, cet auteur a vu comme UNGER que la chromatine va se déposer sous forme de boules volumineuses à la face interne de la membrane devenue plus nette, tandis qu'au centre apparaît un gros nucléole.

Chez la Femme, il n'en est pas tout à fait de même. J'ai trouvé un nucléole bien accusé et toujours nettement visible (fig. 42), et le noyau possède des grains chromatiques, qui sont plus ou moins serrés. Ils apparaissent disséminés quand le noyau est distendu par l'enchylème. Et il conserve cette structure au cours de longues périodes de repos (fig. 34), même

quand la lactation était suspendue depuis longtemps (fig. 9).

Chez le Cobaye, pendant la tétée, les caryosomes ne sont pas tous situés contre la membrane nucléaire, ainsi que l'ont vu les auteurs précédents et fréquemment aussi ils s'accolent avec le nucléole plasmatique et constituent ainsi des *nucléoles mixtes* (fig. III).

Dans les cellules au repos, le noyau revenu sur lui-même apparaît souvent plus chromatique et cela résulte, non d'une augmentation de la substance colorable, mais plutôt d'une condensation de celle-ci qui peut, dans une certaine mesure, masquer le nucléole et c'est pour cela que LIMON (1902) a cru à son absence.

Ces modifications semblent indiquer que le noyau doit participer au processus sécrétoire ; mais ce serait d'une manière toute indirecte en vertu du rôle qu'on lui attribue en général dans le métabolisme nucléo-cytoplasmique. Par contre, il ne semble pas qu'il participe *directement* à la sécrétion. Je ne puis confirmer STEINHAUS (1892), qui a signalé l'existence d'émissions de chromatine nucléaire dans le cytoplasme.

Mais une autre question se pose. *Le noyau tout entier* passe-t-il dans le produit de sécrétion, avec sa structure normale ou après dégénérescence ? En d'autres termes, faut-il admettre, comme l'ont fait HEIDENHAIN (1880) et NISSEN (1886), MICHAELIS (1898), OTTOLENGHI (1900), qu'il y aurait une *destruction importante et régulière de noyaux* pour assurer l'approvisionnement du lait en nucléo-protéides ?

NISSEN a particulièrement insisté sur ce processus qui, d'après lui, donne naissance à des sphérules, appelées plus tard *Corps de Nissen*, et qu'il décrit comme formées par des mottes de chromatine agglutinées par les autres éléments du noyau dégénéré. Ces masses de chromatine seraient le résultat de pycnoses ou de caryorrhexies, maintes fois signalées par les auteurs. Avec OTTOLENGHI, il me paraît plus exact de considérer que ces sphérules sont tout simplement des boules albuminoïdes formées dans le cytoplasme par agglutination de fins granules, qui englobent les débris de noyaux dégénérés. J'ai souvent observé l'existence de ces globes de Nissen dans d'énormes vacuoles de cytoplasme. Je ne puis cependant affirmer, comme OTTOLENGHI, que ces corps prennent ainsi naissance dans les cavités glandulaires aux dépens de noyaux qui auraient dégénéré, après avoir été arrachés des corps cellulaires. D'après cet auteur, les corps de NISSEN se retrouveraient chez le Lapin et la Vache. J'ai pu les identifier chez le Cobaye, mais je n'en ai jamais vu dans les glandes mammaires de la Femme.

D'autres auteurs ont admis que le noyau pouvait participer à la sécrétion mammaire en fournissant des sphérules graisseuses qui seraient le produit de sa dégénérescence. La graisse a été signalée dans le noyau par COËN (1888), STEINHAUS (1892), DUCLERT (1893), tandis que d'autres en ont nié l'existence (MICHAELIS (1898), UNGER (1898), ARNOLD (1914). Il est incontestable qu'il existe de la graisse dans le noyau et l'on ne saurait douter, d'autre part, qu'il ne s'agit pas d'un simple accollement d'une goutte de graisse à



l'extérieur du noyau comme l'avait pensé ARNOLD. La figure 2 montre un noyau à l'intérieur duquel s'est développé une sphérule grasseuse colorable au Sudan III, le tout circonscrit par la membrane nucléaire. Au cours de sa formation, la boule de graisse refoule l'enchylème et le réticulum chromatique, comme cela se passe pour le cytoplasme d'une cellule adipeuse banale. Il est évident, d'autre part, que de pareils noyaux ne sont pas dégénérés, leur structure étant par ailleurs normale.

Je serai donc plus affirmatif à ce sujet qu'OTTOLENGHI, qui a laissé cette question en suspens. Il est indiscutable cependant qu'il s'agit là d'un processus relativement rare, ce qui explique dans une certaine mesure que certains auteurs l'aient mis en doute. Aussi, je ne pense pas qu'on puisse le faire entrer en ligne de compte, pour la production des sphérules grasseuses dans le lait. En tout cas, le fait est intéressant, au point de vue de l'histophysiologie générale, car il s'agit là de graisses développées en plein noyau. STEINHAUS pensait « que la substance grasse se dépose dans le nucléole qui se comporterait comme un bioblaste d'Altmann ». D'après ce que j'ai vu, le nucléole persiste à côté de la sphérule de graisse et il ne paraît nullement s'être transformé en graisse. Tout au plus pourrait-on penser qu'il agit ici comme un catalyseur, à la manière d'un chondriosome, en se basant sur les données récentes de JOYET-LAVERGNE (1932), qui a mis en évidence la richesse du nucléole en glutathion, substance qui joue un rôle important dans le métabolisme cellulaire.

Peut-on penser enfin qu'un noyau normal, en principe le noyau le plus élevé chez le Cobaye, est susceptible de se désagréger dans le produit de sécrétion, pour céder ses nucléo-protéides qui, se combinant avec les albumines, formeraient la caséine du lait, comme le pensait PARTSCH (1880). Il est difficile de nier qu'il n'y a pas de destructions nucléaires, surtout chez le Cobaye, où il paraît y avoir une multiplication importante de noyaux; mais il semble bien que LIMON (1902) — d'accord avec BIZZOZERO et VASSALE (1887), DUCLERT (1892); BENDA (1893), SZABO (1896), UNGER (1898), TRICOMI-ALLEGRA (1903), HOVEN (1912), ARNOLD (1914) — a raison de souligner qu'il s'agit là d'une *processus d'usure*. JEFFERS (1935), qui a fait des mensurations précises chez le Rat blanc, a pu dresser des tableaux qui montrent que la dégénérescence nucléaire et cellulaire ne sont pas essentielles pour la production du lait. Ce processus de *nécrobiose*, à proprement parler, est *indépendant de la sécrétion* et il s'explique aisément quand on songe que les cellules mammaires sont soumises à un travail intense au cours de la tétée et que beaucoup succombent à la tâche du fait de cette usure rapide. Ce processus d'usure cellulaire, quoique réduit, pose cependant le problème de la régénération des cellules épithéliales du revêtement alvéolaire.

Les auteurs s'accordent assez dans l'ensemble pour reconnaître que les cinèses, qui assurent la multiplication cellulaire pendant la période d'accroissement de l'organe, au cours de la grossesse en particulier, cessent au moment où s'installe la sécrétion lactée.

Toutefois, SAEFFTIGEN (1881). BIZZOZERO et VASSALE (1887), SCHIL (1912) en ont trouvé encore au début de la lactation chez des animaux qu'ils ont étudiés. D'après COËN (1888), KADKIN (1890), STEINHAUS (1892), DUCLERT (1892), MICHAELIS (1898), elles continuent pendant la lactation. OTTOLENGHI (1900) précise, d'accord avec TRICOMI-ALLEGRA (1903), que chez le Lapin et le Cobaye, on n'en rencontre que dans les lobes glandulaires momentanément au repos, entre les période d'activité ; ce qui explique que certains auteurs, tels FROMMEL (1892), NISSEN (1886), SZABO (1896) aient nié leur existence et que KRAUSE (1881) estime, d'autre part, que les mitoses peuvent échapper à cause de la rapidité de leur évolution. Pour JEFFERS (1935), les mitoses dans les glandes mammaires du Rat sont fréquentes pendant la grossesse et la lactation, ainsi que l'avaient signalé KURAMITSU et LOEB (1921) dans les premiers jours qui suivent la parturition. Ces divergences s'expliquent vraisemblablement par des variations liées à l'espèce animale selon ANCEL et BOUIN (1911) et von EGGELING (1927).

Pour ma part et sans entrer dans le détail de leur fréquence variable selon les espèces d'après les auteurs, je puis corroborer ce point de vue, les ayant trouvées assez rares chez le Cobaye en pleine lactation, et pour ainsi dire inexistantes chez la Femme à une période de repos encore très voisine de la lactation. C'est là, semble-t-il, un argument en faveur de LIMON (1902), pour qui la cinèse sert uniquement à fournir les éléments de remplacement des cellules

dégénérées. Mais la question est encore plus complexe, car, à côté des figures de caryocinèse, certains auteurs signalent l'existence d'un processus amitotique. Pour la plupart, en particulier pour MICHAELIS (1898), OTTOLENGHI (1900), STICKER (1899), il s'agirait de simples divisions nucléaires non suivies de divisions cellulaires. Aussi LIMON (1902) peut-il les opposer aux caryocinèses en les considérant comme un processus de remplacement nucléaire. KURAMITSU et LOEB (1921) ont constaté leur rareté dans la glande du Rat. A l'encontre des auteurs précédents, ARNOLD (1914) et MAEDER (1922) rejettent l'existence des amitoses (tout en insistant sur la rareté des mitoses) et enfin HEIDENHAIN (1880), BIZZOZERO et VASSALE (1887), BENDA (1893), comme NISSEN (1886) et SZABO (1896) nient tout processus de multiplication nucléaire, aussi bien la cinèse que la division directe. D'où cette conclusion de von EGGELING (1927), à laquelle il est difficile de ne pas souscrire, qu'en présence de ce débat quelque peu confus, « la néoformation des noyaux n'est pas assez importante pour qu'elle ait une valeur réelle au point de vue sécrétoire ».

D'après ce que j'ai vu chez le Cobaye, où la perte de noyau pendant la tétée ne paraît pas négligeable, il faut de toute nécessité un processus de remplacement, il semble qu'un processus rapide tel que l'amitose est mieux adapté à cette fonction que la caryocinèse. Les phases de l'amitose sont particulièrement difficiles à suivre dans la mamelle en pleine sécrétion lactée ; car il ne faut pas se laisser égarer par des images qui pourraient faussement être interprétées

comme telles. La structure spéciale du noyau avec sa chromatine, en margination contre la membrane, pourrait en imposer pour une phase de début, une



FIG. III. — Glande mammaire de Cobaye après la tétée. Liquide de Bouin ; hémalum, éosine-orange. *a, b*, deux cellules turgescentes en sécrétion ; *c, d*, deux cellules au repos sécrétoire dont les noyaux sont en amitose.

« protophase » suivant l'expression de E. GRYNFELTT (1931). De même, les noyaux doubles, souvent serrés l'un contre l'autre, pourraient être pris pour des noyaux géminés, dernière étape d'une « télécophase ». En réalité, ce n'est pas dans les cellules prismatiques hautes en pleine sécrétion qu'il faut chercher les divisions directes, mais dans les zones où il y a des cellules en repos, comme si la loi de PRENANT, formulée pour les caryocinèses, trouvait ici une application pour les amitoses. Et, de fait, on voit parfois dans ces cellules basses, à contours imprécis, qui existent entre les pieds des cellules prismatiques hautes, des véritables « nids de noyaux » provenant de divi-

sions amitotiques répétées, parfois de sortes de bourgeonnements (fig. III). Il y a certainement là une réserve de matériel nucléaire pour les cellules sécrétantes, plus ou moins fusionnées en syncytium avec ces amas de noyaux ; à certains moments de leur évolution, HEIDENHAIN (1880), LIMON (1902)... avaient remarqué qu'après la phase d'excrétion, les cellules, redevenues basses, cessaient d'avoir des limites précises. C'est vraisemblablement pendant cette phase syncytiale que se fait le regroupement des noyaux. C'est parce que ce détail a échappé à nombre d'auteurs, qu'ils ont nié, et avec un semblant de raison, toute division nucléaire dans les cellules sécrétantes.





#### 4° LE CHONDRIOME

STEINHAUS le premier, en 1892, par l'emploi de la méthode d'ALTMANN mit en évidence dans les cellules mammaires en sécrétion lactée active des filaments fuchsinophiles radiés, qui occupent la partie infranucléaire et contournent les côtés du noyau pour venir se perdre, dans la zone apicale, parmi les boules de graisses. Il indique ce fait essentiel, confirmé dans la suite, que le développement maximum de ces filaments coïncide avec le début de l'apparition des produits élaborés, c'est-à-dire les fines gouttelettes graisseuses. Ultérieurement, ces filaments régressent, se fragmentent et se réduisent à de simples granulations. Comme ALTMANN (1894), qui avait été surtout intéressé par les *granulations fuchsinophiles* des cellules mammaires, STEINHAUS les avait identifiés avec des « bioblastes », dont ces auteurs ont admis, tous deux, la transformation en grains de sécrétion.

Il faut donc en arriver aux travaux de HOVEN (1911, 1912) pour que soient définitivement authentifiées, par les méthodes dites « mitochondriales », ces formes filamenteuses comme des chondriocentes ; bien que d'après DUESBERG (1912), il faille faire des réserves sur les résultats fournis par la méthode d'ALTMANN, qui serait moins élective que celles qui ont été

couramment employées dans la suite. SCHIL (1912) signale aussi, mais sans y insister, l'existence d'un « important appareil mitochondrial » colorable par la méthode de BENDA dans les cellules sécrétantes de la mamelle.

J'aurai à revenir plus loin, en étudiant l'origine des produits élaborés par la cellule mammaire, sur la contribution importante apportée par HOVEN, pour résoudre cette question difficile. Je retiendrai ici le seul fait que sa description générale du chondriome à la phase active de l'élaboration, concorde dans l'ensemble avec celle de STEINHAUS, et celles qui ont été données par la suite.

Dans quelle mesure peut-on identifier les chondriomeres avec les filaments ergastoplasmiques ? Il ne semble pas qu'il s'agisse tout simplement, comme dit HOVEN, du « chondriome mal individualisé par suite d'une fixation imparfaite ». Il me paraît plutôt, suivant l'opinion formulée jadis par LAGUESSE (1911), « que l'ergastoplasme est quelque chose d'un peu flou, et d'une acceptation plus large. Il comprend certainement le chondriome, qui en forme le squelette. Mais il englobe avec ce chondriome... au moins la partie la plus basophile de ce protoplasme (basal), celle qui entoure immédiatement les groupes de chondriosomes et se fendille autour d'eux sous forme de lamelles qui les engluent... ». L'ergastoplasme représente donc plutôt l'enveloppe cytoplasmique du chondriome que le chondriome lui-même.

Plus récemment, WEATHERFORD (1929), qui a pu suivre l'accroissement des filaments mitochondriaux

au moment où s'établit la sécrétion lactée, chez le Rat, a vu leur nombre s'accroître ainsi que leur longueur au moment où les cellules sont le plus actives. Tout dernièrement JEFFERS (1935) a fait des constatations analogues. Tous ces auteurs s'accordent à déclarer, que dans la cellule au repos le chondriome devient granuleux et se réduit considérablement ; en même temps, il se répartit d'une façon irrégulière ou tout au moins sans ordre ni orientation définie dans le cytoplasme, se logeant dans les travées qui séparent les produits élaborés, s'il en reste dans le corps cellulaire, ou autour du noyau. De telle sorte, que l'on peut tout au moins conclure avec WEATHERFORD que les variations du chondriome sont les indicateurs de l'activité cellulaire.

J'ai étudié le chondriome de la cellule mammaire du Cobaye pendant la lactation, sur des glandes prélevées, soit pendant la tétée en pleine élaboration, soit dans les heures qui suivent la suspension de l'allaitement. J'ai employé la méthode classique de Regaud, celle de Tupa et de Benoît et j'ai pu contrôler ces résultats chez la Femme, en utilisant du matériel fixé dans de très bonnes conditions au formol neutre, mordancé suivant le procédé de Gough-Fulton.

C'est à la phase où la zone infranucléaire est le plus turgide que le chondriome acquiert son développement maximum. Il apparaît alors sous forme de chondriocontes longs et flexueux, d'un calibre assez régulier, tous parallèles les uns aux autres et perpendiculaires à la vitrée (*a*, fig. IV). Ils s'échelonnent

sur toute la hauteur du cytoplasme, depuis la base de la cellule, où ils sont le plus denses, jusque dans sa partie supérieure où, plus courts, et parfois mêlés

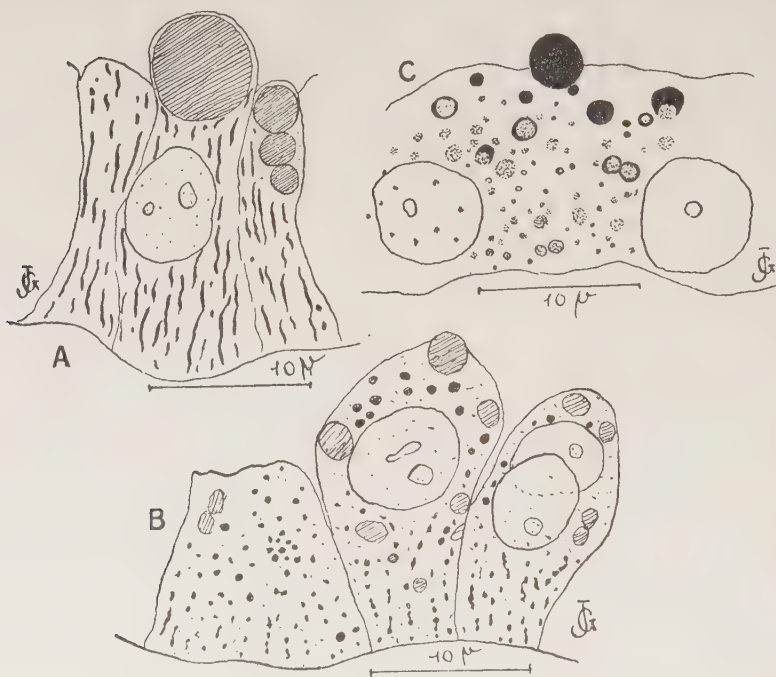


FIG. IV. — Chondriome de la cellule mammaire de Co-baye. A, cellule sécrétante 3 heures après la tétée. Liquide de Benoît; hématoxyline au fer. Nombreux chondriomites radiés; B, cellule sécrétante au moment de la tétée. Liquide de Champy; hématoxyline au fer. Fragmentation des chondriomites en mitochondries; nombreux plastes plus volumineux. Les sphérules de graisse en *a* et *b* sont indiquées par des cercles hachurés; C, fixation au liquide d'Altmann-Meves — pas de coloration. Le chondriome à peine visible; les mitochondries très fines sont indiquées ici en pointillé; de même les plastes plus grands. Ces derniers aboutissent à la formation de granulations albuminoïdes (en pointillé) ou de substances grasses qui apparaissent sous forme d'un cercle noir entourant le plaste ou d'un croissant, qui finissent par former des sphérules de graisse.

à des mitochondries granuleuses, on les aperçoit parmi les plastes et les sphérules de graisse.

Il semble qu'au moment où l'excrétion devient très active, pendant la tétée, les chondriocotes se fractionnent et se résolvent en mitochondries (fig. IV, B), qui vont se transformer en *plastés*, justifiant bien le nom de « plastomes » que leur donnait MEVES. De telle sorte qu'au début de la phase de repos, il ne reste plus que de rares mitochondries susceptibles de régénérer le chondriome abondant et riche en chondriocotes que l'on voit au moment où l'élaboration reprend activement.

D'après ce que l'on sait de l'amovibilité des chondriosomes, qui, en culture des tissus se manifeste dès que diminue la viscosité du milieu dans lequel ils sont suspendus (G. LÉVY, 1925), on peut conclure que l'orientation radiée des chondriocotes est ici sous la dépendance des courants liquides qui parcourent le cytoplasme.

De même, la notion apportée par COWDRY (1916) et ses élèves (1926) à laquelle s'est rallié GUILLIERMOND (1934), que le chondriome intervient dans le métabolisme cellulaire par des *actions de surface* qui s'établissent entre l'hyaloplasme et lui le long de leurs faces de contact, permet de comprendre, semble-t-il, l'agencement de ce dispositif sécrétoire à la partie inférieure des cellules mammaires. Les chondriosomes forment là une sorte de filtre au travers duquel circulent les veines liquides, chargées des substances absorbées par la cellule, sur lesquelles vont s'exercer l'action mitochondriale. Et les récentes recherches de GIROUD (1931) et de JOYET-LAVERGNE (1932-1934), en montrant que les chondriosomes étaient le support de substances à propriétés rédu-



trices (vitamine A, glutathion) explique qu'ils puissent jouer le rôle d'une sorte de catalyseur pour effectuer des synthèses chimiques à leur surface ou dans leur intérieur.

Il est inutile de souligner que ces images ne sont pas des artefacts, puisqu'on ne les observe, dans une coupe déterminée, que dans certaines cellules dont la configuration générale est caractéristique d'un état fonctionnel particulièrement actif.

Si au contraire l'examen porte, dans des conditions de techniques absolument identiques, sur des mamelles prélevées quelques heures après la tétée, on n'aperçoit plus que des cellules en repos vides ou gorgées de leurs produits de sécrétion. On ne trouve plus que des chondriocontes raccourcis et raréfiés sur les côtés du noyau, qui repose alors sur la base de la cellule et plus haut entre les sphérules graisseuses ou les boules de sécrétion il n'y a plus que de rares mitochondries granuleuses. Plus tard encore, 12 heures après la tétée, les cellules, toujours encombrées de produits sécrétés, ne renferment alors que de rares granulations sidérophiles pouvant être considérées comme des mitochondries. C'est sous cette forme que j'ai pu déceler des éléments mitochondriaux dans la mamelle d'une Femme prélevée bien plus tard après la tétée, à un moment où il ne pouvait être question que d'un début de sécrétion colostrale (fig. 31).

Je n'insiste pas ici sur la question de la fragmentation et de la réduction des chondriocontes à l'état de mitochondries ; j'y reviendrai en étudiant la genèse des produits de sécrétion.

## 5° APPAREIL DE GOLGI

D'après la description que je viens de donner de ces stries d'aspect canaliculaire qui sillonnent le cytoplasme, il est bien évident qu'elles n'ont rien de commun avec l'appareil de Golgi. On pourrait se demander encore si ces formations ne pourraient pas être assimilées au trophosponge de Holmgren, qu'on a voulu confondre à un moment donné avec l'appareil de Golgi. D'après ce que nous avons vu, il ne s'agit nullement de canalicules et l'aspect canaliculaire résulte de la coupe transversale de veines liquides circulant entre les lames du feuilletage cytoplasmique. La constitution et la situation de ce dernier sont toutes différentes de celles de l'appareil de Golgi.

La première description dans les cellules de la glande mammaire normale en a été faite par TELLO (1913). Ses investigations ont surtout porté sur les cellules des cavités glandulaires en marge d'un adénome, et qui présentaient de grandes analogies au point de vue sécrétoire avec la glande normale. Il a noté que l'appareil de Golgi s'hypertrophiait avant l'apparition des gouttelettes de graisse. Quand celles-ci sont formées, l'appareil réticulaire d'après TELLO se désagrège et peut finir par disparaître.

Tous les auteurs qui l'ont décrit depuis KOLMER

(1916), DA FANO (1922), BEAMS (1927) s'accordent à reconnaître qu'après les techniques couramment employées à l'argent ou à l'osmium, il se présente sous forme d'un réseau, plus ou moins serré qui coiffe le noyau sur son pôle apical (KOLMER). Il tend à l'envelopper au fur et à mesure qu'il prend une importance plus grande. Son accroissement est donc en parallélisme avec l'activité de la cellule (BEAMS et surtout WEATHERFORD). Ce dernier note aussi des connections étroites avec l'appareil canaliculaire de Holmgren, mais il rejette l'idée d'une transformation directe de la substance de l'appareil de Golgi en produits de sécrétion. Tout au plus peut-il être considéré comme l'indicateur de l'activité de la glande mammaire. Par la méthode de DA FANO, j'ai vu chez le Cobaye le comportement de l'appareil de Golgi au cours de la sécrétion.

Tantôt le réseau golgien plus ou moins fragmenté est répandu dans toute la cellule le long des travées cytoplasmiques qui circonscrivent des taches arrondies plus claires correspondant aux diverses enclaves graisseuses et autres du cytoplasme. Cette disposition diffuse a été figurée par WEATHERFORD (1929). Il est possible que dans nos images, il entre en partie des filaments du chondriome imprégnés d'argent qui en augmentent la densité. Mais il est indiscutable toutefois qu'un examen attentif révèle parmi des filaments qui ont réduit l'argent, des nodules plus massifs, parfois avec un centre plus clair, leur donnant l'aspect annulaire bien connu des dictyosomes (Fig. V, *a*, *b*, *c*).

Dans d'autres cas (*e, f*) l'appareil réticulaire est plus localisé et semble se concentrer autour du noyau. Tantôt il l'enveloppe complètement ; souvent

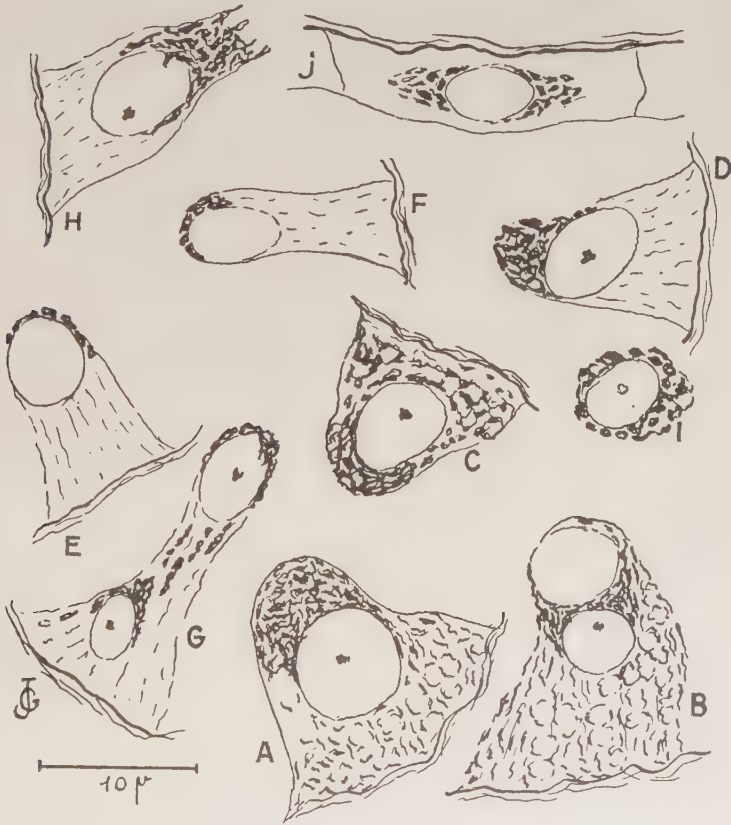


Fig. V. — Glande mammaire de Cobaye au moment de la tétée. Méthode de DA FANO. Divers aspects de l'appareil de Golgi. En *a, b, c*, les vésicules golgiennes sont disséminées dans tout le cytoplasme avec forte condensation en réseau au pôle apical du noyau ; en *d, e, f, g*, localisation plus stricte de ces éléments au pôle apical du noyau ; en *h*, cellule décapitée avec déchirure de l'appareil réticulaire qui forme le « bord frangé » de la cellule ; *i*, noyau décapité entouré de vésicules golgiennes ; *j*, cellule basse au repos, avec localisation de l'appareil de Golgi aux deux pôles du noyau.

il coiffe seulement son pôle apical, à la manière d'un croissant dont les branches s'avancent plus ou moins

loin autour de la surface nucléaire sans atteindre le pôle opposé (*d*).

On peut se demander s'il s'agit ici d'une image réelle et complète, bien qu'elle réponde assez exactement à la description générale de l'appareil de Golgi dans les cellules glandulaires, ou si pour des raisons difficiles à préciser, on n'aurait pas affaire à une imprégnation incomplète qui n'aurait pas intéressé la zone infranucléaire de la cellule. C'est le cas de la cellule *d* qui après avoir été décapitée, continue à sécréter et dont les inclusions cellulaires viennent s'accumuler entre les mailles de ce qui reste au-dessus du noyau de l'appareil de Golgi de manière à refaire un nouveau dôme à la cellule. On voit en *e-f* deux cellules après décapitation, où l'appareil de Golgi est encore plus diminué et se trouve réduit à quelques filaments onduleux parfois fractionnés ou à quelques dictyosomes arrondis à centre clair qui ont persisté au contact du pôle supérieur du noyau. En *g*, au contraire, on voit une cellule dont l'apex a été éliminé, à l'exception du noyau, encore coiffé et enveloppé de son appareil réticulaire. Celui-ci se prolonge dans la partie basale de la cellule plus dense au niveau du noyau inférieur. Et dans cette partie les fractions golgiennes se disposent en travées à directions radiées prédominantes, ce qui ne veut pas dire qu'il s'agisse d'un chondriome mal fixé, mais plutôt que l'orientation des dictyosomes est déterminée par l'architecture lamellaire du cytoplasme. Ce fait montre bien la plasticité de l'appareil réticulaire, mis en valeur par les observation de TURCHINI

(1927) et GIROUD (1928), qui en ont fourni plusieurs exemples démonstratifs. La cellule *h* représente un élément qui vient d'être décapité dont l'appareil de Golgi a été déchiré en haut et se retrouve en partie dans les franges caractéristiques du processus de décapitation. On voit en *i* un de ces fragments décapités de la cellule libre dans la cavité alvéolaire et qui a été fixé avant sa désagrégation. On y reconnaît le noyau entouré de nombreuses enclaves autour desquelles l'imprégnation argentique a mis en valeur les travées golgiennes. Enfin dans la figure *j*, on reconnaît une cellule au repos, de forme plate et étalée avec noyau ovoïde parallèle à la vitrée. L'appareil de Golgi a suivi le mouvement de bascule du noyau, et continue à coiffer ses deux pôles avec lesquels il conserve un contact intime, s'adaptant à cette nouvelle attitude fonctionnelle du corps cellulaire, en vertu de la plasticité à laquelle j'ai fait allusion ci-dessus.

Comme pour le chondriome, je me suis contenté de décrire ici les aspects variables de l'appareil de Golgi au cours des changements de forme et de structure de la cellule glandulaire pendant les diverses phases de la sécrétion. J'examinerai plus loin ses relations avec les produits élaborés par la cellule.





## **6° ENCLAVES CYTOPLASMIQUES ET SUBSTANCES ELABOREES PAR LA CELLULE MAMMAIRE**

Parmi les substances élaborées par les cellules mammaires, ce sont les graisses qui attirent surtout l'attention par leurs caractères physiques et leur abondance. Il s'agit en réalité d'une sécrétion lipidique dont la composition chimique est assez complexe. Au cours de ma description j'emploierai le terme banal de graisses qui est consacré par l'usage et qui est pris ici dans un sens purement descriptif, sans rien préjuger de la composition chimique exacte de ces formations.

En même temps que la graisse il existe d'autres enclaves dans le cytoplasme, sous forme de granulations ou de boules de dimensions variables en général de forme sphérique assez régulières que l'on peut grouper sous le terme de sphérules albuminoïdes ou mieux protidiques.

Enfin, il est bien évident que la cellule mammaire élabore et excrète aussi des substances à l'état liquide telles que l'eau, le lactose et divers sels minéraux que l'on retrouve dans le lait. Je me contenterai de les mentionner ici, ce travail étant stricte-

ment consacré au processus morphologique de la sécrétion. Toutefois il semble que parmi ces substances dissoutes il en est une qui sitôt excrétée vient se coaguler au-dessus du sommet de la cellule, ainsi qu'on le voit dans nombre de glandes de Vertébrés inférieurs. Cette substance s'accumule ainsi au-dessus des cellules et se présente dans les coupes sous forme de languettes de formes variables qui reposent sur la membrane apicale. Je les désignerai sous le nom de « massues super-apicales ». On verra plus loin pourquoi j'ai été amené à employer ce terme nouveau.

#### A. — ENCLAVES LIPIDIQUES

La plupart des gouttes de graisse que l'on observe dans la glande mammaire réduisent en noir le tétroxyde d'osmium et se colorent par le Soudan III, ce qui indique qu'elles sont composées de graisses et d'acides gras d'après les données de TENNENT, GARDINER et SHMIDT (1931), cités d'après JEFFERS (1935). La question est peut-être plus complexe et appellerait probablement de nouvelles recherches si l'on tient compte que le noircissement par l'acide osmique « est une réaction tout au plus bonne pour une étude morphologique. En Histochimie elle est sans valeur et elle ne peut permettre ni d'affirmer la présence ou l'absence d'un corps gras en général, ni encore moins de distinguer histochimiquement les différents corps gras l'un de l'autre » (LISON, 1936). Elles m'ont donné des résultats intéressants au point

de vue morphologique, ainsi qu'à mes devanciers ; je laisserai de côté dans cet exposé toute discussion relative à la nature exacte de ces lipides, me réservant d'y revenir dans un travail ultérieur.

D'après les observations très précises d'ARNOLD (1914) et de BENDA (1893) les gouttelettes de graisse peuvent être mises en évidence dans toute l'étendue de la cellule, mais c'est sur les côtés du noyau et surtout entre ce dernier et le bord libre qu'elles sont le plus nombreuses au moment de l'excrétion. C'est dans cette partie qu'elles sont susceptibles de s'accroître à la fois par confluence et par intussusception. Les dimensions croissantes des gouttelettes de graisse de la base au sommet de la cellule semblent indiquer qu'elles se développent au fur et à mesure qu'elles montent, vraisemblablement entraînées par les mouvements liquides de l'hyaloplasme.

Plusieurs problèmes, qui n'ont pas encore reçu de solutions satisfaisantes, se posent au sujet de leur origine et de leur mode d'excrétion qui synthétise en quelque sorte celui de la cellule.

1° L'apparition des gouttelettes de graisse dans le cytoplasme n'est certainement pas le résultat d'un processus d'autolyse ou de dégénérescence graisseuse comme il a été longtemps classique de l'admettre (VIRCHOW, 1862 ; KÖLLIKER, 1852) ; tous les auteurs sont actuellement d'accord pour reconnaître qu'il s'agit d'une élaboration cellulaire, c'est-à-dire d'une sécrétion au sens strict du mot, suivant un processus analogue à celui qui donne naissance aux produits élaborés par les glandes salivaires ou le pancréas.

Mais les avis diffèrent quand il s'agit de préciser comment se fait cette élaboration.

ARNOLD (1914) a nettement posé la question de l'origine des graisses du lait. Il établit d'abord en principe qu'elle doit être intracellulaire parce que la provision cellulaire, étant donné l'abondance de la sécrétion, serait bientôt épuisée. Elle se forme donc au moyen de substances voisines des graisses, peut-être des lipoides, apportés à la cellule par la voie des vaisseaux. En faveur de cette hypothèse il rapporte les expériences de SOHLET dans lesquelles on augmente le passage des corps gras dans le lait en ajoutant de la graisse à la ration alimentaire ; de ROSENFELD qui obtient des variations qualitatives de la graisse en nourrissant des Chiens à la graisse de Mouton ; de WINTERNITZ, confirmé par CASPARI qui avait démontré que la graisse iodée passe dans le lait ; et enfin de COGITISE, qui après avoir nourri des animaux avec des graisses colorées obtient du lait teinté de rouge. De même quand on nourrit les animaux avec des huiles végétales, on modifie la formule chimique de leur lait. C'est pour cela qu'ARNOLD admet que les éléments de la graisse arrivent par la partie basale de la cellule, sous forme d'une émulsion très fine morphologiquement invisible ou plutôt sous une forme dissoute, ce qui explique mieux la pénétration physique de ces éléments, et il en arrive à cette conclusion que *la synthèse se fait au niveau des éléments structurés du cytoplasme*. ARNOLD a surtout en vue des grains ou « plasmosomes » au contact desquels pourrait bien se faire cette synthèse

sous forme de fines granulations de même dimension, mais qui peuvent confluer pour former des boules plus grosses. On sait que ces plasmosomes ont été identifiés par ARNOLD lui-même aux mitochondries et on peut dire que cette affirmation vient à l'appui de l'origine mitochondriale des granules gras.

ALTMANN (1894) avec une meilleure méthode de fixation, s'est efforcé de suivre l'évolution des grains de graisse dont il admet la croissance autonome en vertu d'un pouvoir d'assimilation propre. Il vit des bioblastes, disposés en couronne tout autour des grains de graisse. Il est probable que nombre de ces bioblastes sont des mitochondries. Malheureusement sa coloration à la fuchsine acide, colore aussi des grains de sécrétion albuminoïdes que je décrirai plus loin, et cette confusion diminue singulièrement la portée de ses observations.

STEINHAUS (1892) a décrit en outre la multiplication des bioblastes, et il a noté chez le Cobaye, au cours de la sécrétion, la substitution de granulations grasses aux grains fuchsinophiles et il se demande si ces derniers ne se sont pas transformés en graisse. Tout en admettant avec DUESBERG (1912) que l'artefact entre pour une certaine partie dans ces résultats, on ne peut s'empêcher de penser que STEINHAUS, comme ses devanciers, a pressenti le rôle des chondriosomes dans la formation de la graisse. Cependant BENDA (1893) avait soutenu que la graisse née par synthèse *au sein du cytoplasme*, se précipite dans la masse interfilaire sous forme de gouttelettes. Plus nombreux dans la région apicale, ces produits du métabolisme se logent où ils peuvent et



se mettent de part et d'autre du noyau quand la cellule s'aplatit.

Les travaux de HOVEN (1911) avec des techniques mitochondriales plus perfectionnées, montrent l'importance des formations filamenteuses, au début de la sécrétion lactée. Ce sont de longs chondriocontes légèrement flexueux portant des renflements sur leurs parcours ou au niveau de leurs extrémités. Ces sphérules représentent des *plastés* de PRENANT, c'est-à-dire des ébauches de grains de sécrétion. Entre les chondriocontes, l'hyaloplasme renferme quelques mitochondries avec de petites gouttelettes de graisse peu nombreuses. Au fur et à mesure que les produits de sécrétion s'accumulent dans le dôme cellulaire les chondriocontes se fragmentent en bâtonnets plus courts et en plastés. Ceux-ci, parfois en chaînettes, sont d'un calibre supérieur aux mitochondries et vont s'accumuler vers le sommet de la cellule. Ce sont là des grains analogues à ceux des glandes séreuses et comme eux, ils sont un produit d'élaboration des chondriosomes, et prennent les colorations mitochondriales. Les gouttes de graisse de tous calibres sont mêlées aux mitochondries et aux plastés, et grossissent par confluence de gouttelettes dont les plus fines ont la taille des mitochondries.

D'après HOVEN, il existerait des granulations mitochondriales dont la teinte par l'acide osmique se rapproche de celle de la graisse, et il en est d'autres, de forme vésiculeuse, dont la paroi se colore comme les mitochondries, tandis que le centre est grisâtre. Toutes ces figures sont considérées par l'auteur,

comme des phases de transition entre mitochondries et boules de graisse.

Quand l'excrétion est finie et que toutes les gouttes de graisse ont été expulsées, la cellule devient plate, les chondriocentes se raccourcissent et se groupent sans ordre mêlés aux mitochondries autour du noyau.

DOUBROW (1924) a observé des images analogues dans les tumeurs bénignes du sein, doués de propriétés sécrétantes.

WEATHERFORD (1929), chez le Rat, a vu qu'à la fin de la grossesse, les mitochondries granuleuses disséminées dans le cytoplasme viennent s'accumuler autour du noyau, deviennent plus grosses et se transforment en filaments et en anneaux.

Pendant la sécrétion lactée les formes filamenteuses se multiplient et s'allongent d'autant plus que la sécrétion est active. Toute suspension d'allaitement provoque la transformation du chondriome, les éléments filamenteux deviennent granulaires et si le repos persiste, ceux-ci se réduisent à de rares éléments comme pendant l'involution.

Malgré ces corrélations étroites entre l'aspect du chondriome et l'activité cellulaire, WEATHERFORD ne pense pas que les gouttelettes de graisse dérivent directement des mitochondries, c'est-à-dire par transformation chimique de leurs substances. Cet auteur ne peut préciser l'origine des graisses et ne voit dans les variations du chondriome que des indications de l'activité élaboratrice de la cellule.

Pour Elisabeth JEFFERS (1935) le chondriome varie

au cours de l'activité sécrétoire, et, comme les auteurs précédents elle trouve qu'il est constitué par des grains ou des anneaux plus ou moins nombreux, pendant les périodes d'inactivité ou de faible activité, par de longs filaments au cours de la phase d'élaboration active.

En partant des données de COWDRY (1916) et de GATENBY (1920) que les chondriosomes sont une combinaison de phospholipines et de protéines, elle voit dans le chondriome, suivant la théorie de GUTHRIE (1925), une réserve de ces substances qui sont utilisées au moment de la sécrétion. Cette opinion paraît peu défendable si on songe à la masse de substance élaborée pendant la tétée, comparée au poids du chondriome de la glande !

De l'ensemble de ces travaux sur le chondriome, de la glande mammaire, il résulte que son développement est en raison directe de l'activité sécrétoire de la cellule, et plus spécialement avec l'intensité de la production des sphérules graisseuses. L'intéressante observation de BENOÎT (1922) vient encore à l'appui de cette notion. Chez la Souris blanche en effet où les acini glandulaires plongent dans une masse de tissu adipeux sous-jacent, il a pu constater que pendant la lactation ce sont ces cellules lipogènes qui élaborent les substances grasses puisées dans le milieu intérieur pour les céder en quelque sorte aux cellules glandulaires. L'activité mitochondriale s'exerce dans cette sorte d'annexe de la cellule épithéliale d'une façon très active, au moyen d'un chondriome très abondant *dont les éléments se*

*transforment directement en gouttelettes graisseuses.* Le travail des cellules épithéliales étant ainsi réduit, ces dernières sont remarquables par le faible développement de leur chondriome.

J'ai déjà dit ailleurs (J. GRYNFELT, 1934) que ce dispositif faisait défaut chez la Femme et je pourrai ajouter, maintenant, chez le Cobaye. Le chondriome prend d'ailleurs chez l'une comme chez l'autre un développement considérable au moment de la lactation. L'importance qu'il acquiert à ce moment, ainsi que l'orientation de ses éléments est en corrélation étroite avec le développement, et les modifications architecturales de cytoplasme dans sa partie basale, c'est-à-dire au pôle d'absorption de la cellule. Je l'ai indiqué ci-dessus et on a vu que l'*antéropulsion du noyau* en était la traduction morphologique facile à repérer.

Je ne reviendrai pas sur les changements subis par les chondriosomes au point de vue de leur forme et de leur répartition au cours du processus sécrétoire n'ayant rien à ajouter à ce qu'ont vu mes devanciers, dont les résultats assez concordants, en somme, ont été rapportés dans les pages précédentes. Le seul point en discussion parce qu'il est en rapport étroit avec l'idée générale qu'on se fait du rôle du chondriome dans la sécrétion, est le fait de savoir si les chondriosomes élaborent directement les graisses, c'est-à-dire si leur substance se transforme en enclaves graisseuses ou s'ils n'interviennent que de façon indirecte, par l'influence qu'ils exercent sur le métabolisme cellulaire. Il est manifeste que

les divers travaux sur le chondriome au cours de la sécrétion lactée, sont le reflet de ces théories générales. A l'origine, les auteurs jusqu'à ARNOLD (1914) ont incliné plutôt vers la *transformation directe* des mitochondries en gouttelettes de graisse. Et les arguments ont été l'égalité des dimensions des plus fines gouttelettes et des mitochondries; l'existence de *formes de transition* dans les dimensions et les affinités pour les colorations mitochondriales qui répondent à la notion de *plastés*, au sens de PRENANT, c'est-à-dire de « préstades » des gouttes et grains de sécrétion. Plus tard, avec les idées régnantes, le rôle du chondriome mammaire est différemment compris, il n'intervient plus qu'*indirectement* dans la genèse des graisses élaborées, et son rôle est assimilé à celui d'une sorte de « catalyseur » (NAGEOTTE, 1916) qui agirait par ses propriétés oxydoréductrices (GIROUD, JOYET-LAVERGNE) sur les produits du métabolisme pour former les substances sécrétées.

Il me paraît inutile de rapporter ici toutes les réactions colorantes que j'ai obtenues par les colorations mitochondriales surtout après les fixations Altmann, Meves... Je me contenterai de donner les résultats de mes observations sur des mamelles en lactation laissées 17 jours ou plus dans la fixation d'Altmann, afin d'obtenir une insolubilisation aussi complète que possible des substances grasses. J'ai coupé ensuite ces pièces à congélation et les ai montées en sirop d'Apathy. Dans ces conditions les chondriomates, qui n'ont pas réduit l'acide osmique sont à peine visibles dans les coupes. Par contre, parmi de

très fines granulations noires, difficiles à interpréter, on trouve des sphérules, d'une taille un peu supérieure à celle des mitochondries et dont les dimensions correspondent à ce que les auteurs ont appelé des plastes (Fig. IV, C). Leur centre, incolore, se montre entouré d'une bordure noire, à double contour, dont la limite interne semble tracée au tire-ligne, tant est nette sa ligne de séparation avec la boule incolore sous-jacente. Il semble, même par place, qu'elle se décolle légèrement. Ces images ne correspondent pas à une réduction par l'acide osmique de la surface d'une granulation homogène, ce qui, semble-t-il, devrait donner une limite profonde dégradée. On a plutôt l'impression d'une *coque* formée par une substance osmioréductrice (très vraisemblablement des graisses) qui vient se déposer autour du grain central incolore. Le plus souvent l'enveloppement du grain central est incomplet et on a les images connues sous le nom de *grains à capuchons*. Ceux-ci semblent se dégager parfois de leur support pour prendre, une fois séparés, la forme d'une sphérule noire. Telle est l'origine des grosses boules qui peuvent atteindre de grandes dimensions par accroissement interne (intussusception) ou par fusionnement de petites sphérules. Ceci répond assez bien à l'idée que défendent NOËL et PALLOT, au sujet de la genèse mitochondriale de certaines graisses intrahépatiques, apparues à la surface des chondriosomes.

Comme les graisses de la cellule mammaire ont des compositions chimiques différentes, ceci n'exclut



pas l'hypothèse très difficile à contrôler d'une origine différente pour certaines d'entre elles, je veux dire la transformation de la substance mitochondriale en lipides, telle qu'elle a été décrite autrefois par DUBREUIL (1911), dans les cellules adipeuses du tissu conjonctif, et plus récemment par KONOPACKI (1927) dans la genèse des grains de vitellus aux dépens des chondriosomes des ovocytes de la Grenouille.

2° L'excrétion des graisses, d'après ce que j'ai pu constater, se fait suivant deux modalités, qui se combinent, mais ne s'opposent pas, à l'encontre de ce qu'ont admis nombre d'auteurs.

a) Elle est le résultat d'une destruction d'une partie de la cellule : c'est la *décapitation*, terme assez impropre d'ailleurs, par lequel on a désigné la destruction, *au moment de l'excrétion cellulaire*, de toute la partie apicale de la cellule saillante dans la cavité de la vésicule. Ce processus entraînerait à la fois la mise en liberté de tout ce qui est contenu, dans le dôme cellulaire, c'est-à-dire un bloc de cytoplasme comprenant des enclaves — en particulier les graisses plus apparentes — et souvent aussi le noyau.

En réalité, il s'agit d'une sorte d'abrasion du sommet de la cellule sous l'influence de la tétée, ainsi que l'ont pensé HEIDENHAIN et PARTSCH (1880), opinion qui a été défendue ensuite par BERTKAU (1907), OTTOLENGHI (1900), LIMON (1902) et ARNOLD (1914). BROUHA (1905) pensait plutôt qu'il s'agissait d'une sorte de dégénérescence du corps cellulaire qui met-

fait ainsi en liberté les substances albuminoïdes dérivées du cytoplasme.

J'ai dit plus haut ce qu'il fallait penser des nécroses partielles de la cellule qui aboutissent à la formation des corps de Nissen et n'entrent pas dans le cadre des phénomènes sécrétoires.

De l'étude attentive que j'ai poursuivie sur plusieurs mamelles de Cobaye fixées au cours de la tétée, je puis conclure que ce phénomène dit de décapitation cellulaire est un phénomène purement mécanique dû à un véritable traumatisme exercé par la succion de la tétée sur la partie saillante en dôme du corps cellulaire.

Cette abrasion porte surtout sur les parties les plus délicates et les plus friables de l'extrémité cellulaire, c'est-à-dire le cytoplasme gorgé de liquides et creusé d'innombrables vacuoles où baignent les enclaves et en particulier les grosses boules de graisse. A l'encontre de ce qui a été souvent soutenu, en particulier par MICHAELIS (1898), il semble que les noyaux échappent au processus d'abrasion, à tel point que dans les cellules abrasées, on voit souvent les deux noyaux momentanément dénudés sur leur pôle supérieur se juxtaposer pour occuper le sommet de ce qui reste du cytoplasme. Ainsi la rupture se produit au-dessus des noyaux et les deux persistent après l'abrasion (Fig. 11 *a* et Fig. III). D'autres fois, c'est entre les noyaux, s'ils sont superposés, et dans ce cas le noyau supérieur peut être arraché, ce qui est plus rare. Mais dans un cas comme dans l'autre, la surface apicale de la cellule est formée de cyto-

plasme déchiqueté ; c'est l'état frangé des auteurs (SPAMPANI, 1899).

J'insiste sur le caractère traumatique de cette abrasion cellulaire, indépendante de toute nécrose cytoplasmique, parce qu'il montre tout ce qu'il y a d'artificiel dans l'assimilation même partielle de la cellule mammaire à la cellule sébacée et de l'intérêt qu'il y a à bien établir qu'il ne saurait être question d'une *fonte holocrine*, même partielle, de la cellule mammaire. L'excrétion mammaire par abrasion partielle et la fonte holocrine de la cellule sébacée sont deux phénomènes absolument différents.

b) *L'excrétion mérocrine vraie*, des boules de graisse, symbolisant le processus d'excrétion de ces cellules, paraît être celui que l'on peut considérer comme étant *fondamental* pour la cellule mammaire. Il a été maintes fois signalé par les auteurs, non seulement par BENDA (1893) et tous ceux qui se sont élevés contre la décapitation, mais par d'autres, qui tout en admettant la décapitation, signalaient que les boules de graisse peuvent aussi être expulsées en provoquant simplement la rupture de la membrane apicale, l'intégrité du corps cellulaire étant le plus souvent respectée. Tel est l'avis de DUCLERT (1893). BROUHA (1905), de son côté, considérait cette évacuation comme normale et due simplement à la contraction du protoplasme « pour les boules de graisse », et elle n'était pas, pour lui, forcément, liée au processus nécrobiotique, générateur des substances protéiques du lait.

Cette émission des boules de graisse par un pro-

cessus purement mérocrine paraît fournir un stock important de globules ou boules graisseuses du lait. D'abord au cours de la tétée de nombreuses cellules, arrivées à la maturité, échappent à l'abrasion apicale, en raison de leur situation ou de l'oblitération momentanée de certains acinis, ce qui les soustrait plus ou moins à l'aspiration de la tétée. Elles évacuent leurs graisses suivant le mode mérocrine. De plus, comme on l'a vu ailleurs p. 34, la quantité de lait excrétée dans l'intervalle des tétées et accumulée dans les conduits mammaires représente en volume, la moitié du lait fourni à chaque tétée. Enfin on verra plus loin qu'en dehors des périodes où elle est mise au service du nourrisson, la glande mammaire sécrète les mêmes substances que pendant la lactation, mais sous un volume infiniment moindre. Dans toutes ces circonstances, elle excrète *suivant un mode purement mérocrine*.

Je n'insisterai pas sur le mécanisme de ce processus qui est facile à comprendre et je renverrai aux microphotographies (Fig. 1 et 42). On voit que les boules de graisse distendent la membrane apicale et finissent par se frayer un passage à travers la membrane qui se referme sur elles. Tout au plus pourrait-on penser, ainsi que l'admet JEFFERS (1935), qu'elles déchirent un lambeau de la membrane et s'en coiffent au moment de leur passage.

#### B. — SUBSTANCES PROTIDIQUES

On sait que le lait est un mélange de lipides et d'albumines dans un liquide sucré qui renferme en

outre des composés minéraux. Il n'est donc pas sans intérêt de rechercher sous quelle forme sont élaborées les substances albuminoïdes, par analogie à ce que l'on sait pour des substances du même ordre élaborées par d'autres glandes.

Déjà KEHRER (1871) avait remarqué que la cellule mammaire, en plus des substances grasses, donnait naissance en se désagrégeant à des *grumeaux protoplasmiques* de forme irrégulière. Malgré l'imprécision de cette description, il est fort possible que l'auteur ait en vue les substances albuminoïdes élaborées par la cellule. Il est probable aussi que DUCLERT (1893) a vu ces boules albuminoïdes intracellulaires et qu'il les a confondues avec ce qu'il appelle les « boules colloïdes » et la dégénérescence colloïdale. La distinction est cependant formelle : ces produits de dégénérescence apparaissent dans des cellules dont le noyau offre des figures dégénératives indiscutables, telles que celles qui ont été décrites par MICHAELIS (1898) et OTTOLENGHI (1900) sous le nom de *figures caryolitiques*. Elles semblent correspondre à des phénomènes de l'ordre de ceux qui donnent naissance aux corps ou *sphérules de Nissen*.

Ceux-ci comprennent un noyau dégénéré, dans lequel la chromatine en grumeaux, comme dans la caryorrhesis, va s'appliquer contre la membrane nucléaire. D'autres fois, elle se réduit à un seul bloc atrophié, fripé, résultat d'une pycnose. OTTOLENGHI avait vu qu'autour de ces débris nucléaires s'isole une auréole de protoplasme formant une grosse

boule, au sein d'une vacuole, se traduisant sous forme d'une bordure claire. Cet auteur a insisté sur leur origine épithéliale. Mais il admet que les leucocytes émigrés dans l'épithélium peuvent dégénérer et donner des images analogues, comme l'a soutenu encore BRAUN (1932) — cité d'après JEFFERS (1935) — qui reprenait les idées de MORI (1892) et de SPAMPANI (1899). Il n'est pas impossible qu'autour des corps de Nissen viennent s'accumuler des grains de la sécrétion albuminoïde ; mais c'est là un phénomène secondaire. Le corps de Nissen apparaît avant tout comme un élément dégénératif, né de l'usure des cellules épithéliales. Il représente un élément nécrobiotique éliminé sans doute par les voies d'excrétion naturelle de la glande mammaire. On a vu plus haut que certains auteurs ont fait observer avec raison, que leur quantité n'était pas assez suffisante pour qu'il puisse être considéré comme étant la source des éléments albuminoïdes du lait. LIMON (1902) bornait ces phénomènes de dégénérescence aux noyaux et ne décrit que pycnose et caryorrhexis, tandis qu'il nie la dégénérescence cellulaire. C'est en somme la théorie de MICHAELIS (1898) : les noyaux seuls jouent un rôle important dans la sécrétion albuminoïde ; un grand nombre sont expulsés normaux et ne dégénèrent que dans les alvéoles, où ils participent à la formation des nucléo-protéides du lait et en particulier à la caséine.

*a) Granulations et boules intracytoplasmiques.*

Ces substances protidiques ont été étudiées de fa-



çon plus précise par ARNOLD dans son travail de 1914. Après extraction de la graisse, il reste, dit-il, dans les boules de sécrétion des substances albuminoïdes sous forme de sphérules ou d'anneaux. Elles forment, par leur mélange avec les substances grasses, ces dernières étant plus abondantes, des boules de sécrétion que l'on trouve dans les conduits excréteurs. Il distingue en outre des gouttes de sécrétion exclusivement albuminoïdes, localisées principalement dans la zone apicale des cellules, surtout dans les cellules (décapitées) frangées. On les aperçoit au sein des vacuoles, formées d'une substance homogène différente des graisses par sa réfringence moindre ; cette substance est parfois mélangée avec la graisse dans les vacuoles et dans les boules. De tailles diverses, elles se colorent par l'hématoxyline de Delafield en bleu, ainsi que les masses d'albumine qui sont dans l'alvéole. Elles enveloppent parfois les boules de graisse autour desquelles elles forment des anneaux ou des croissants. D'après ARNOLD cependant elles sont moins constantes que la graisse, et dans certaines cellules on ne trouve que de très fines granulations basales ou périnucléaires. Il est fort possible que ces dernières ne soient pas à proprement parler des boules de sécrétion albuminoïde mais plutôt des mitochondries. ARNOLD insiste en tout cas pour bien spécifier qu'il ne s'agit nullement d'un produit de dégénérescence, et que ces boules albuminoïdes sont une sécrétion élaborée par le chondriome.

BROUHA (1905) explique la genèse des protides du lait, surtout par la décapitation de la cellule sécré-

tante. Il trouve que le sacrifice d'une partie du corps cellulaire suffit à fournir à la sécrétion les éléments cytoplasmiques et nucléaires nécessaires à la synthèse des matières albuminoïdes du lait et il ajoute que probablement « au cours de cette phase la cellule sécrétoire abandonne également des substances dissoutes au contenu alvéolaire ». Il oppose cette phase de *sécrétion nécrobiotique*, à la phase de sécrétion graisseuse qui est purement mérocrine. Au cours de cette dernière sont expulsées des gouttes de graisse en même temps que des granulations chromatiques d'origine nucléaire, par simple contraction du protoplasme.

HOVEN (1911) indique formellement que du chondriome dérivent non seulement les gouttelettes de graisse, mais encore des grains de sécrétion de nature albuminoïde, analogues à ceux du pancréas. D'après lui les chondriosomes se désagrègent en plastes qui continuent, tout en augmentant légèrement de volume, à présenter les réactions de coloration des mitochondries. Ils s'accumulent à l'extrémité interne de la cellule et représentent d'après cet auteur les préproduits de la caséine et du sucre de lait. Ces grains sont ensuite expulsés dans la cavité alvéolaire où on peut les retrouver sous forme d'un magma granuleux agglutinant les gouttes de graisse. Il n'est donc pas douteux qu'ils donnent naissance, pour l'auteur, à certains éléments du lait autres que la graisse.

Pour JEFFERS (1935) on ne saurait considérer la dégénérescence nucléaire et cellulaire comme des facteurs essentiels de la production du lait. Par des men-

surations soigneuses résumées en un tableau elle confirme l'opinion d'OTTOLENGHI (1900) et d'ARNOLD (1914) que les cellules dégénérées sont en trop petit nombre pour être prises en considération comme éléments formateurs des substances du lait. Pour elle au contraire les albuminoïdes du lait dérivent des boules de sécrétion qu'elle compare aux sphères vitellines. Ces « sphères pseudo-vitellines » de taille variable et plus ou moins grandes que des chondriosomes se teignent en rouge ou en jaune par la méthode d'Altmann-Küll. Elles représentent un véritable stockage de substances albuminoïdes qui s'accumulent dans les vacuoles du cytoplasme quand la cellule ne sécrète pas ; elles n'existeraient pas pendant la lactation.

D'après ce rapide exposé, il est indiscutable que les auteurs ont vu des produits de sécrétion albuminoïdes existant concurremment avec les graisses de la cellule mammaire. Leurs dimensions sont variables. Il semble qu'en pleine sécrétion lactée, au moment de la tétée, on ne trouve dans le cytoplasme, entre les éléments du chondriome et des boules de graisse, que de fines granulations d'un volume à peine supérieur à celui des mitochondries et qu'on doit étudier, si l'on veut bien les voir sur des coupes qui ont été traitées par des méthodes mitochondriales. Il est d'ailleurs un caractère qui les différencie des mitochondries, c'est que, pour si fines qu'elles soient, elles apparaissent toujours *au sein d'une vacuole*, tandis que les mitochondries font pour ainsi dire corps avec l'hyaloplasme.

On les analyse nettement (voir fig. 1) sur la mince couche de cytoplasme qui enveloppe les gouttes de graisse bombant vers la lumière, au moment où elles vont être excrétées. Ces granulations sont d'ailleurs éliminées par la cellule en même temps que la boule de graisse, et sortent comme elles, et souvent avec elles, en se créant un passage à travers la membrane dans la région apicale, quand il n'y a pas de décapitation de la cellule. Toutefois, il semble qu'il soit nécessaire que la cellule fonctionne quelque peu au ralenti pour que ces granulations acquièrent des dimensions plus importantes. D'après OTTOLENGHI (1900) ces boules peuvent atteindre les dimensions d'un noyau normal. Dans le cas contraire, elles restent très petites et c'est pour cela sans doute qu'elles ont échappé aux observations de JEFFERS (1935) pour qui elles feraient défaut pendant la phase active de la sécrétion lactée. Ce qui n'est pas exact d'après ce que je viens de dire (voir fig. 1).

Ces fines granulations sont indiscutablement des produits du même ordre que les boules envacuolées plus grosses. Elles sont reliées par une série de formes intermédiaires et leur comportement vis-à-vis des colorants histologiques est le même ; ARNOLD (1914) les a colorées par l'hématoxyline de Delafield. Il est facile de constater qu'elles peuvent jouir d'une certaine sidérophilie en les colorant par la méthode de Heidenhain. Mais dans les colorations combinées, comme les inclusions albuminoïdes du cytoplasme, elles fixent plus volontiers la couleur acide. On les obtient en orangé dans la triple coloration (hémalum éosine-orange) et en vert avec le trichrome de Pre-

nant, quand la régression de la laque ferrique est poussée assez loin.

Au point de vue de leur *origine*, nous avons vu plus haut que les opinions s'opposent : pour HOVEN (1911) et ARNOLD (1914) elles proviennent de la transformation des mitochondries, pour JEFFERS (1935), ce seraient tout au plus des protéines cédées par le stock protéique que représente le chondriome. La démonstration de la transformation directe des chondriosomes en grains albuminoïdes n'est pas facile, étant donné que ces grains se colorent comme les mitochondries par les méthodes d'Altmann et de Regaud. Je n'apporte ici aucune preuve nouvelle, mais j'estime que cette origine n'est pas impossible, d'après les données de NOËL et MANGENOT (1925) dans la genèse des grains protéiques dans la cellule hépatique.

J'ai déjà dit que ces granulations étaient évacuées en même temps que le cytoplasme au cours de l'excrétion provoquée par la tétée. Elles peuvent aussi s'échapper individuellement, sans entraîner avec elles le cytoplasme, au cours de la sécrétion *spontanée*. Je ferai remarquer qu'à ce point de vue les faits que j'ai observés chez le Cobaye, ne concordent pas avec ceux que JEFFERS (1935) décrit chez le Rat, où ces boules se dissolvent pour franchir la membrane et se coaguler ensuite dans la lumière de l'acinus. C'est là un point sur lequel je me propose de revenir avec la sécrétion colostrale ; c'est-à-dire au moment où ces élaborations albuminoïdes du cytoplasme acquièrent leur maximum de développement.

*b) Massues super-apicales et contenu alvéolaire.*

En pleine sécrétion lactée, il est facile de caractériser très simplement le contenu alvéolaire au point de vue de la nature de ses éléments : ils sont tous en règle générale d'origine épithéliale. C'est l'avis de MICHAELIS (1898). BENDA (1893) décrit ce contenu comme formé d'un coagulum finement granuleux, acido-phile, et de gouttes de graisse en nombre variable. Ce sont des produits de sécrétion des cellules épithéliales. D'après ARNOLD (1914), on peut y rencontrer aussi occasionnellement des fragments cellulaires nucléés et des noyaux libres, ce qui est parfaitement exact ; mais il est indispensable d'établir ici une discrimination. Comme l'a dit ARNOLD avec raison, nombre de ces noyaux et fragments cellulaires, qui appartiennent sans conteste aux cellules épithéliales, ne sont pas en réalité libres et « tombés » dans la cavité : ce ne sont que des coupes obliques de dômes cellulaires dressés vers le centre de l'acinus. J'ajouterai que ces fragments cellulaires peuvent aussi être le résultat des manipulations. Il est inévitable, en effet, que, lorsqu'on débite la glande en tous petits fragments pour obtenir des fixations correctes, le rasoir dilacère et écrase toujours quelque peu ces cellules, particulièrement friables. Le nombre des éléments nucléés normalement détachés de la paroi est donc en réalité assez faible, à l'encontre de ce que pensait MICHAELIS (1898). D'autant plus que, lorsque les cellules sont décapitées au cours de la tétée, le plus souvent la partie « succulente » du dôme seule



est arrachée, c'est-à-dire le cytoplasme gorgé de suc et de boules graisseuses ou albuminoïdes, tandis que le ou les noyaux restent en place, portés par une sorte de pédicule qui est constitué par la zone striée infranucléaire du cytoplasme (fig. 11 et 12), ce qui restreint singulièrement l'importance de l'apport nucléo-protéidique des noyaux en substances qui entrent dans la constitution du lait.

Les leucocytes vont-ils se mêler aux produits épithéliaux éliminés dans l'alvéole ? La notion la plus couramment admise est que les leucocytes, abondants au cours de la grossesse et après le sevrage, se raréfient et finissent par disparaître au cours de la sécrétion lactée [MICHAELIS (1898), ARNOLD (1914), UNGER (1898), BERKA (1911)].

OTTOLONGHI (1900) au contraire admet que des lymphocytes et des éosinophiles pendant la sécrétion lactée traversant régulièrement en grand nombre et de façon continue la paroi épithéliale, de telle sorte qu'ils foisonnent littéralement dans la cavité alvéolaire. Ainsi qu'on l'a vu plus haut, il pense comme NISSEN (1886), MORI (1892), SPAMPANI (1899), BIZZAZERO et VASSALE (1887) qu'ils peuvent dégénérer au cours de leur migration dans l'épithélium et grossir le nombre des corps de Nissen épithéliaux.

En ce qui me concerne je ne puis que confirmer chez le Cobaye les observations de JEFFERS chez le Rat. Elle ne mentionne que des leucocytes à l'intérieur des cellules épithéliales. Chez le Cobaye tout au moins, on n'en trouve que très rarement dans les cavités glandulaires.

Je n'insisterai pas sur le comportement des graisses dans le contenu alvéolaire. A certains moments elles confluent en de larges flaques qui peuvent remplir complètement la cavité de l'alvéole. D'autres fois elles se présentent sous forme de gouttes et de gouttelettes isolées et régulièrement sphériques, ce qui semble indiquer qu'elles flottaient librement au moment de la fixation dans une masse liquide assez importante. Ces gouttelettes sont parfois enveloppées d'une gaine protoplasmique qui les entoure en totalité ou partiellement. Ce sont des portions de cytoplasme qui ont été aspirées avec elles par le vide créé dans l'alvéole au moment de la succion, au cours de la tétée. Les plus petites de ces gouttes sont quelquefois coiffées d'un *capuchon* ou *croissant* plus homogène qui est constitué par une boule albuminoïde qui se moule à la surface des sphères graisseuses. Leur confluence ne se fait pas forcément dans les alvéoles, puisque dans les mailles du cytoplasme on voit souvent des boules albuminoïdes coiffer à la manière de croissants les petites boules de graisse. Ce sont là des phénomènes de tension superficielle qui semblent indiquer que la viscosité des boules albuminoïdes est inférieure à celle des graisses.

Entre les diverses masses graisseuses, quand l'alvéole est distendu, on trouve un coagulum albuminoïde finement granuleux, dont la constitution mérite d'être examinée en détail. Il semble en effet que cette substance granuleuse n'est pas partout identique à elle-même. Il y a d'abord des granulations assez volumineuses que l'on peut identifier, d'après

leurs dimensions voisines de celles des plastes aluminoides, aux fines gouttelettes intra-cellulaires très acidophiles, prenant l'éosine, l'orange ou le vert-lumière dans les divers trichromes, mais ayant une affinité toute spéciale pour la fuchsine acide. La coloration d'Altmann les met remarquablement en évidence. On trouve ensuite des granulations d'une acidophilie moins marquée et qui se distinguent des précédentes surtout par l'état moins grenu de la substance qui les constitue. Ces dernières paraissent plus intimement liées à la présence de formations d'aspect variable, qui s'implantent au-dessus de la membrane apicale, plane ou bombée, des cellules glandulaires. Je les ai nommées *massues super-apicales*, tenant à préciser surtout leur situation bien plus que leur constitution chimique, laquelle n'a pu encore être définie de façon suffisante.

Il ne semble pas d'ailleurs que les auteurs aient cherché à apprécier la valeur exacte de ces formations, au sujet desquelles on ne relève chez eux qu'incertitudes et contradictions. C'est ainsi que BENDA (1893) soutient que « toute cellule sécrétrice bien fixée possède une limite interne parfaitement régulière et nette ». Dans une certaine mesure, c'était aussi l'opinion de BIZZOZERO et VASSALE (1897), de SPAMPANI (1899) et ultérieurement elle fut adoptée par UNGER (1898) et BERTKAU (1907). Celui-ci formule nettement que toutes les modifications de la surface des cellules, telles que *formations de dômes*, *expulsions de dômes* et par suite de *noyaux épithéliaux* sont des artefacts. Les dômes désignent ici la partie apicale saillante dans l'acinus de la cellule mammaire en fonctionnement. MICHAELIS (1898) dans la

rupture de ces dômes ne voyait que les imperfections dans la confection des coupes. D'autre part il semble bien que BERTKAU (1907) confonde les sommets du cytoplasme avec ces appendices albuminoïdes. C'est l'expression dont se sert BROUHA (1905) pour les désigner, mais il en fait (voir sa fig. 4) des expansions protoplasmiques, comme MICHAELIS (fig. 21 *a*). Aussi je préfère les appeler *massues* afin qu'il soit bien établi qu'il ne s'agit pas d'appendices du cytoplasme. C'est un produit excrété implanté au-dessus de la membrane apicale, qui est interposée entre le cytoplasme et lui. ARNOLD (1914) émet une opinion plus prudente, mais aussi moins nette, en signalant que des « appendices en tête de clou » pourraient seuls être considérés comme des artefacts. Sans être absolument affirmatif, il distingue cependant ce dispositif de l'état frangé, bien décrit par SPAMPANI (1899) et qui n'est autre chose que l'état déchiqueté de la cellule sécrétante quand l'apex a été arraché au cours de la tétée. Ce point de vue a été aussi adopté par PARTSCH (1880), HEIDENHAIN (1880), FROMMEL (1892), STEINHÄUS (1892), DUCLERT (1893), MICHAELIS (1898), LIMON (1902), TRICOMI-ALLEGRA (1903), SCHIL (1912), WAETHEFORD (1929), JEFFERS (1935).

Ce que j'appelle *massues* n'a donc rien de commun avec ces « franges » ni avec les « dômes cellulaires », et leur existence n'est pas en contradiction avec l'opinion de VON EGGELING (1927) pour qui la limite apicale de la cellule mammaire est nette si elle est bien fixée.

Dans la description que j'ai donnée de ces mas-

sues (J. GRYNFELTT, 1935), je les ai désignées sous le nom de *dômes albuminoïdes*. Ce terme m'a paru susceptible de créer une confusion avec les *dômes cellulaires* ou *sommets* saillants des cellules suivant la terminologie commune. C'est pourquoi, j'ai substitué à celui de dôme, ce terme nouveau de « massues » pour désigner des formations souvent dessinées par les auteurs, mais qui n'ont jamais été interprétées, sinon comme des artefacts, ce qui est faux comme on le verra.

Ces *massues supra-apicales* sont déposées sur la membrane apicale de la cellule, qui est incontestablement d'une très grande régularité (voir fig. 38). Ces appendices n'ont rien de commun avec des artefacts dus à la fixation, étant donné que dans un même acinus il est des cellules dont le sommet en est surmonté, tandis que les cellules voisines n'en présentent pas la moindre trace. Bien qu'on en trouve en pleine sécrétion lactée, au moment de la tétée, il est incontestable que ces languettes sont peu nombreuses à ce moment, tandis qu'on les rencontre dans des périodes de sécrétion moins active. Et cette remarque permet d'éliminer aussi l'hypothèse qu'il s'agit de boules sarcodiques, c'est-à-dire de hernies du cytoplasme en forme d'appendices s'échappant par la membrane apicale. Car si ces artefacts se réalisaient au moment de la fixation ils devraient se rencontrer sur presque toutes les cellules, ce qui n'est pas le cas. J'ai d'ailleurs montré, dans la note à laquelle je viens de faire allusion, que dans la substance finement grenue on ne rencontre aucun des élé-

ments du cytoplasme, pas plus les mitochondries que les plastes ou que les autres enclaves accumulées au sommet du corps cytoplasmique.

Remarquons aussi qu'il n'est pas possible de confondre ces massues albuminoïdes avec un précipité du contenu alvéolaire à la surface de sa paroi épithéliale dans le genre de celui qu'admettait BARFURTH (1882). Sans doute, il n'est pas impossible que de tels précipités existent, mais leur aspect est tout autre. Car il semble bien que lorsqu'on a affaire à un telle précipitation, elle se fait d'une façon irrégulière le long de cette paroi, sans tenir aucun compte des limites cellulaires. Il y a des massues où il n'y en a pas ; mais quand il y en a, elles sont strictement localisées chacune sur la membrane apicale d'une cellule déterminée, la surmontant individuellement.

Dans les régions où ces languettes sont assez nombreuses, on les rencontre parfois sur des séries de cellules voisines, bien distinctes les unes des autres, et pourrait-on dire, à divers degrés de développement. Au début, elles apparaissent comme de simples épaisissements convexes vers l'extérieur de la membrane apicale. Elles augmentent progressivement de hauteur et arrivent à former une hémisphère ; puis la hauteur augmentant toujours en même temps que leur sommet s'effile, ces languettes revêtent l'aspect d'un cône qui s'étire. Par suite de l'accumulation de la substance albuminoïde au sommet, il se rétrécit à la base, prenant la forme d'une *massue* toujours implantée par l'extrémité de son manche sur la cellule qui lui a donné naissance. Quelquefois le pédicule se



rompt, et c'est ainsi que se forment sans doute des sphères plus ou moins volumineuses qui viennent grossir la masse du coagulum alvéolaire.

Tout se passe comme si la cellule émettait une substance liquide, qui dialyse à travers la membrane pour venir s'accumuler au-dessus d'elle en se coagulant au fur et à mesure qu'elle émerge pour former ces massues. Il s'agit donc vraisemblablement d'une sécrétion dont le mécanisme d'élimination rappelle celui des cellules caliciformes de l'estomac. On sait que cette sécrétion mucoïde s'épanche à la surface de la cellule, l'intégrité de la membrane étant conservée.

Bien entendu, au point de vue de ses réactions tinctoriales, la substance albuminoïde des massues n'est pas comparable au mucus ; les colorations au mucicarmin ont toujours été négatives. Elle est polychromatophile, je veux dire qu'elle n'a pas d'affinité bien précise pour telle ou telle substance colorante. Dans les colorations au Soudan III, avec mise en évidence des noyaux par l'hémalum, la substance des languettes prend légèrement cette dernière substance et se teint en gris violet pâle ; avec la laque ferrique de Heidenhain bien différenciée, elle est douée d'une sidérophilie assez atténuée. Mais dans le trichrome de Prenant bien régressé elle se teinte par le vert-lumière comme le mucus. Dans la coloration de Mallory, surtout avec les fixateurs à base de bichromate, elles fixent à la fois le bleu d'aniline et la fuchsine et prennent une teinte violacée ; avec la simple fixation au formol elles sont d'une acidophilie plus marquée

et se teignent par la fuchsine acide avec une électricité beaucoup plus grande.

L'élimination des massues se fait d'une façon fort simple. Nous avons vu qu'elles finissent par se pédiculiser et se détacher sous forme de sphérules. Dans d'autres cas, elles peuvent en quelque sorte être entraînées par les boules adipeuses au moment où elles soulèvent la membrane apicale pour sortir du cytoplasme ; elles s'en coiffent, et leur masse fluide s'étale et forme un croissant annexé à la surface de la boule de graisse. On rencontre ainsi dans la cavité alvéolaire des boules de sécrétion complexes « à capuchon » dont la forme est identique à celle qui résulte de l'annexion des grains et des boules albumineuses du cytoplasme à la surface des boules de graisse.



## 7° CYCLE SECRETOIRE

De l'analyse des divers éléments qui entrent dans la constitution de la cellule mammaire et des modifications qu'elle présente dans son ensemble et dans les détails de sa structure, se dégage l'impression très nette que ces modifications se développent dans un ordre dont il est difficile de préciser le rythme, mais qui permet cependant de tracer un schéma du cycle de la sécrétion mammaire. C'est ce qu'ont fait d'ailleurs la plupart des auteurs, à partir des travaux de R. HEIDENHAIN sur les phénomènes sécrétoires en général et plus spécialement sur la glande mammaire.

En général ils ont pris comme point de départ la forme de la cellule. Il faut en excepter toutefois ceux qui, comme BENDA (1893), BERTKAU (1907), SCHIL (1912), admettent que ces modifications sont plutôt passives et en rapport avec la distension de la paroi alvéolaire, du fait de la réplétion de la cavité par les produits de sécrétion accumulés, ou de la contraction des éléments myoépithéliaux sous-jacents aux cellules sécrétantes.

Mais d'une façon générale, il est admis que le changement de forme de la cellule est lié au fonctionnement de celle-ci ; et la décapitation de sa partie juxta-alvéolaire joue un rôle primordial dans l'éta-

blissement du cycle sécrétoire tel que l'ont défini HEIDENHEIN et PARTSCH (1880), STEINHAUS (1892), DUCLERT (1893), LIMON (1902), BROUHA (1905), SCHIL (1912). C'est à partir de ce stade qu'ils distinguent tous :

1° Une *phase d'élaboration cellulaire* (ou de sécrétion proprement dite), au cours de laquelle ils ont vu la cellule grandir et augmenter progressivement de hauteur, tandis que les appareils d'élaboration cellulaire (granules divers, bioblastes d'Altmann, chondriome, appareil de Golgi) acquièrent leur maximum de développement et que les produits cytoplasmiques (enclaves graisseuses et albuminoïdes) s'accumulent dans les vacuoles du cytoplasme, distendant au maximum le corps cellulaire devenu papilliforme et saillant dans la lumière de l'alvéole. C'est le *stade préexcrétoire* de POLICARD.

2° La *phase d'excrétion* qui fait suite à la précédente, est caractérisée selon tous ces auteurs par la décapitation des dômes, c'est-à-dire de la partie interne du corps cytoplasmique saillant dans l'alvéole. Ceci met en liberté les enclaves et même un des noyaux de la cellule, en général bi ou multinucléé, et constitue un magma dans lequel on trouve réunis *les lipides* du lait, sous forme de gouttelettes de graisse, et les *protéides* fournis à la fois par le cytoplasme, par les boules albuminoïdes et par le noyau normal ou dégénéré, le tout rapidement histolysé dans les conduits excréteurs.

3° Et c'est ainsi que la cellule revenue à sa forme primitive plus basse avec ou sans *repos intermédiaire* recommence son cycle.

D'après ce que j'ai pu observer chez le Cobaye on ne saurait nier l'existence d'un tel cycle qui dans l'ensemble concorde assez exactement avec ce que l'on sait du fonctionnement glandulaire en général. Toutefois, j'ai été amené à préciser quelques points et par suite à rectifier quelques inexactitudes.

Dans la plupart de leurs travaux, les auteurs précités ont attribué une importance peut-être exagérée — tout au moins au point de vue doctrinal — à la *décapitation* ou à la *nécrobiose* apicale. J'ai déjà insisté plus haut sur le fait que lorsque la sécrétion est très active, même en pleine tétée, il n'est pas rare de trouver à côté de cellules décapitées des éléments dont l'extrémité apicale est fortement distendue en forme de bouton sphérique, et excrète ses produits élaborés par un processus purement mérocrine, respectant l'intégrité de la cellule, comme l'avait vu BENDA (1893), UNGER (1898), BERTKAU (1907), SCHIL (1912), ARNOLD (1914).

J'ai rappelé d'autre part qu'en dehors de la tétée la sécrétion mammaire était toujours mérocrine.

On pourrait donc concevoir un cycle sécrétoire de la mamelle qui ne tiendrait pas compte de ce traumatisme exercé sur la cellule, modification où elle est purement passive. Cependant il ne faut pas oublier que la tétée, sans parler de son importance au point de vue de la stimulation qu'elle exerce sur le processus sécrétoire mammaire en général, ainsi qu'on le verra plus loin, est un phénomène primordial au point de vue qui nous occupe, puisque seule (la tétée ou la traite) elle intervient pour débarrasser les con-



duits des produits excrétés, et conserver son caractère lacté vrai à la sécrétion qui prendrait sans cela un caractère colostré. Si l'on veut se rapprocher le plus possible de la vérité, on doit tracer ainsi le cycle de la sécrétion mammaire en le schématisant de la façon suivante :

1° *Phase d'élaboration ou de sécrétion proprement dite.* La cellule au repos est cubique, basse; son protoplasma est finement granuleux avec chondriome et appareil de Golgi réduits, sans enclaves; et le noyau est situé au voisinage immédiat de la membrane basale.

Quand la phase d'élaboration commence, le cytoplasme se gonfle et le « turgor cytoplasmique » se manifeste surtout dans la zone infranucléaire, sans doute provoqué par des modifications importantes de la phase aqueuse de l'hyaloplasme, qui est le siège de courants de dialyse venus du plasma interstitiel. C'est ce qui donne un aspect strié, caractéristique de cette phase, au cytoplasme basal. Cette zone infranucléaire augmente progressivement de hauteur et peut être facilement évaluée en mesurant l'antéropulsion du noyau qui peut atteindre 15 à 18  $\mu$ . Pendant ce temps le chondriome est formé de chondriomeres de plus en plus nombreux qui s'orientent dans les travées de cytoplasme radiaire, intermédiaires aux stries claires de l'hyaloplasme. En même temps les produits de sécrétion viennent s'accumuler dans la zone supra-nucléaire, qui se développe de plus en plus, de manière à constituer un *dôme cellulaire*, d'abord conique et bien séparé de ses voisins, puis

renflé en une masse hémisphérique parce que les produits de sécrétion lipidiques et protidiques viennent s'accumuler de plus en plus dans cette partie élevée du cytoplasme.

2° *Phase d'excrétion.* Ici, il faut distinguer :

a) Quand la cellule *excrète spontanément* et pour ainsi dire par ses propres forces, ne mettant en jeu que ses facteurs internes, l'excrétion est *purement mérocrine* et consiste dans l'émission des boules lipidiques qui forcent la membrane, entraînant le cas échéant les massues superapicales qui se déposent au-dessus de cette dernière. Les granulations protidiques sont évacuées par un procédé analogue et très souvent sortent en même temps que les boules adipeuses qui peuvent s'en coiffer comme elles le font de la substance des massues, de manière à constituer des sphères de sécrétion complexes, en croissants. Ces évacuations durent un temps qu'il est difficile de préciser, puisqu'il s'agit d'une élaboration continue (pendant les tétées et dans leur intervalle).

b) Quand *l'excrétion est provoquée par la tétée*, celle-ci lui imprime une allure beaucoup plus rapide et détermine l'abrasion de nombreuses cellules qui paraissent décapitées, de telle sorte que le contenu alvéolaire renferme à ce moment en outre des boules de sécrétion, des débris protoplasmiques et parfois des noyaux. Ne serait-ce pas là l'explication de ce fait que le lait de la fin des tétées est plus riche en extrait sec que celui du début, accumulé dans les conduits par la seule sécrétion mérocrine de l'intervalle?

Dans les instants qui suivent la tétée, la sécrétion

continue, les cellules déchirées refont rapidement leur membrane au-dessous de laquelle viennent s'accumuler les boules de sécrétion qui sont ensuite évacuées sous le mode de mérocrine pur.

3° *Phase de repos* : Finalement il n'y a plus que des cellules à sécrétion mérocrine, qui à un moment donné entrent en repos par réduction progressive de la zone basale marchant de pair avec l'atrophie de plus en plus marquée des différenciations élaboratrices du cytoplasme. Il revient ainsi à l'état granuleux, avec noyau basal, ensemble cytologique qui caractérise la cellule au repos. Il est difficile de constater l'existence de cellules en repos, isolées au sein de l'acinus actif ; mais leur présence paraît indiscutable. Par contre, on voit avec la plus grande facilité des vésicules entières et même des fractions étendues d'un lobule, présenter la forme basse des cellules au repos.

## **DEUXIÈME PARTIE**

### **Les sécrétions colostrales**



## 1° GENERALITES

On peut grouper, sous la dénomination globale de *sécrétions colostrales*, tous les processus sécrétoires de la mamelle qui se manifestent dans tout le cours de l'existence chez la Femme et dont le produit n'est pas évacué mécaniquement par la tétée.

On voit alors apparaître dans la glande mammaire des dispositifs nouveaux qui tendent à résorber la sécrétion accumulée dans les conduits.

La sécrétion colostrale est caractérisée histologiquement par l'apparition des *corpuscules de Donné* ou *corps granuleux*.

D'autre part, la dénomination de colostrum appliquée à ce produit de sécrétion est pleinement justifiée en raison de sa constitution chimique et de ses propriétés physiques différentes de celles du lait. On sait en effet que ce liquide se distingue du lait par sa teneur relativement élevée en albuminoïdes (9 % et plus), dans laquelle la caséine entre pour une moindre part que les protéines coagulables, albumine et globuline (FINKELSTEIN, 1924).

Dans ce chapitre, je m'attacherai surtout à la description des phénomènes cytologiques de la sécrétion relevés au cours du développement de la glande mammaire, sans insister sur les détails de sa morpho-



genèse. J'aurai à examiner successivement les sécrétions mammaires pendant le développement de la glande jusqu'à la naissance, et la sécrétion du nouveau-né (lait de sorcière) ; les poussées glandulaires de la glande pubère au cours des périodes menstruelles ; enfin la production du colostrum au cours de la grossesse et dans les jours qui suivent la suspension de l'allaitement.

## 2° LE DEVELOPPEMENT FŒTAL DE LA GLANDE MAMMAIRE ET LA SECRETION NATALE DU LAIT DE SORCIERE

La mamelle est une glande cutanée qui se rattache phylogénétiquement aux glandes des organes de la ligne latérale et que l'on doit considérer comme des glandes sudoripares modifiées (BENDA, 1893 ; UNGER, 1898 ; VON EGGELING, 1927).

On peut distinguer depuis l'origine de la glande mammaire jusqu'à la naissance, deux phases dans son développement :

1° Une phase d'organogenèse ; 2° une phase de sécrétion natale (SCHLACHTA, 1904) chez le nouveau-né.

### A. — ORGANOGÈNESE DE LA GLANDE MAMMAIRE

L'ébauche de la glande mammaire se manifeste chez l'embryon humain de 9 à 10 mm. de long sous forme d'un épaissement diffus de l'ectoderme qui constitue la *bande lactée* (Milchstreife de SCHWALBE) et qui parcourt latéralement le tronc sur toute sa

longueur depuis l'extrémité craniale jusqu'à la caudale. Cette bande représenterait pour BRESSLAU (1902), chez l'Homme, un rudiment de la poche marsupiale des Vertébrés inférieurs.

Dans la partie moyenne de la bande, en arrière de l'ébauche du membre supérieur, se forme un repli épithélial rectiligne : c'est la *crête lactée* ou *Milchleiste* de O. SCHULTZE (1892) qui se rapproche peu à peu de la ligne médiane.

D'après VON EGGELING (1927), la crête lactée ne donne que la *glande mammaire pectorale principale* et elle se renfle pour constituer le *bouton mammaire* (*Milchkugel*) qui représente la première ébauche de cet organe. La bande lactée fournit les ébauches des *glandes mammaires surnuméraires* qui normalement entrent en régression. Le bouton mammaire, ébauche de la glande mammaire, ou encore *ébauche épithéliale* de REIN (1882) passe successivement par les stades de *monticule*, de *nodule* et de *massue*.

Arrivée à ce dernier stade, l'ébauche épithéliale primaire fournit un certain nombre de bourgeons qui constituent l'*ébauche épithéliale secondaire* de REIN et, au fur et à mesure que celle-ci progresse, l'ébauche épithéliale primaire entre en régression.

C'est du cinquième au sixième mois, d'après BROUHA (1905) que ces bourgeons épithéliaux s'enfoncent dans la profondeur au nombre de 20 à 25, les uns, qui restent courts et massifs, ne sont que des ébauches de follicules pilo-sébacés de la région mammaire ; les autres, en plus grand nombre et plus grêles, représentent la première ébauche de l'arbre galactophore.

L'évolution de l'arbre galactophore est bien connue aujourd'hui, d'après les travaux de REIN (1882) et de BROUHA (1905). C'est à partir du septième mois que ces cordons commencent à se ramifier et ce processus durera jusqu'à la naissance. Les branches de cette arborisation se terminent par une extrémité renflée et massive. Ce n'est que du septième au huitième mois que l'on voit apparaître les lumières de ces conduits (BENDA, 1894 ; BERTKAU, 1907 ; BROMAN, 1911) qui méritent alors le nom de *canaux galactophores*. Les auteurs discutent sur le fait de savoir où apparaît la première indication de la lumière et par quel processus elle se forme.

D'après REIN (1882) et CURTIS (1889), la lumière apparaît en premier lieu dans le segment terminal des bourgeons galactophores. Au contraire, reprenant l'ancien point de vue de KÖLLIKER (1889), ce serait pour BROUHA dans la partie moyenne du segment excréteur, d'où elle progresse ensuite vers la surface et dans la profondeur.

Autour d'elle, l'épithélium se dispose en deux assises dont l'interne est prismatique haute (BENDA) et munie d'une cuticule éosinophile à sa surface, tandis que l'externe est formée d'éléments cubiques bas à contours imprécis et à noyaux sphériques très colorés (BROUHA).

Au point de vue du mécanisme, on admettait, autrefois, que les cellules centrales se kératinisent et desquament (BROUHA), tandis que BERKA (1911) et MYERS (1917) pensent que la cavité des bourgeons se forme par écartement des cellules. Les canaux galac-

tophores ainsi constitués auraient une paroi formée de trois couches de cellules qui se réduisent ensuite à deux et l'on peut même n'en retrouver qu'une seule à la fin de la vie intra-utérine. Il faut tenir compte que la couche interne peut donner l'impression de stratification parce que les noyaux ne se trouvent pas tous au même niveau (BENDA). C'est par un processus analogue que se creusent les bourgeons terminaux, constitués par une masse pleine de cellules groupées sans ordre et ménageant quelquefois de petites vacuoles entre elles. La confluence de ces vacuoles donne naissance à des lacunes de plus en plus considérables qui finissent par se fusionner en une cavité unique autour de laquelle se dispose la paroi épithéliale et ainsi se constitue la lumière alvéolaire définitive. Les ramifications de ces conduits se font de plus en plus nombreuses dans le cours des trois derniers mois de la vie intra-utérine. Leur accroissement se réalise non par des bourgeons pleins, qui se vacuolisent ensuite, mais par des cellules qui glissent au fur et à mesure que le conduit s'allonge, de manière à ménager une cavité centrale (BENDA). Quoi qu'il en soit du détail de ce processus au neuvième mois de la vie intra-utérine, on peut dire que la mamelle, constituée sur le type général de l'adulte est munie de canaux excréteurs perméables et de cavités alvéolaires terminales aptes à sécréter.

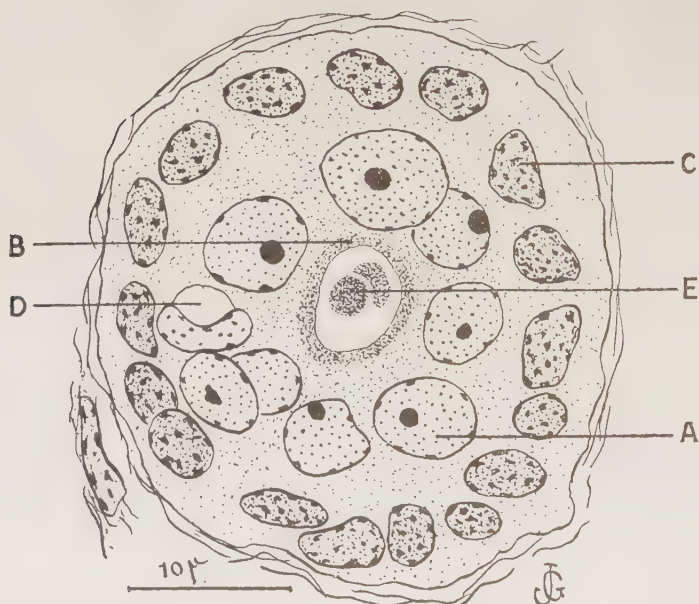
C'est à ce moment que l'on voit apparaître le *lait de sorcière*, ce qui constitue la sécrétion natale de SCHLACHTA (1904). Mais avant cette sécrétion mammaire que l'on pourrait dire « totale », qui ne se pro-

duit qu'au moment de la naissance, il y a eu des phénomènes sécrétoires dans les tubes galactophores. BROUHA (1905) mentionne qu'à partir du septième mois, l'épithélium des conduits présente parfois des saillies en forme de cupules et *sécrètent une substance amorphe ou de petites boules granuleuses*. C'est la première sécrétion de la glande mammaire et il résulte des observations de BROUHA, dont j'ai pu vérifier l'exactitude, qu'il s'agit là de ce que j'ai appelé des massues super-apicales.

La figure 13 montre une coupe totale de la région mammaire d'un fœtus de 6 mois qui a succombé en naissant. On reconnaît, à la partie supérieure, la coupe en *a* de l'*ébauche épithéliale primaire*, et tout autour, en *b*, déjà munis de lumières, les conduits de l'*ébauche épithéliale secondaire*. Au niveau de celui qui prolifère à partir du centre on reconnaît des conduits galactophores à leur structure caractéristique : épithélium bistratifié, dont les cellules externes plus basses ont des contours imprécis et des noyaux fortement colorés à grand axe le plus souvent transversal, tandis que les cellules de la rangée interne ont des noyaux beaucoup plus volumineux et plus clairs, dans un protoplasme acidophile, et muni à sa surface d'une cuticule ainsi que l'a décrit BROUHA. Ces derniers (fig. VI) présentent déjà des signes manifestes d'activité sécrétoire. Le protoplasme est parfois creusé de vacuoles d'un diamètre inférieur à celui du noyau et dont le contenu exerce une pression sur celui-ci susceptible de refouler la membrane et de créer une encoche du genre de celle que l'on voit en D.



On remarquera surtout dans la lumière deux blocs acidophiles (*e*) très finement granuleux qui ne sont autre chose que des masses albuminoïdes sécrétées par la cellule et que l'on trouve parfois implantées sur elles à la manière des massues dans la glande en plein fonctionnement.



F.G. VI. — Conduit galactophore chez un fœtus de 6 mois. Formol ; hémalun, éosine-orange. *a*, noyau clair et volumineux des cellules de l'assise interne munies d'une cuticule acidophile, *b*; en *c*, noyau plus chromatique de l'assise profonde externe; en *d*, vacuole occupée par une boule adipeuse qui a déformé le noyau; en *e*, dans la lumière du conduit, mottes de substance albuminoïdes acidophiles.

Je n'hésite pas à les identifier à ces dernières au point de vue cytologique. Ailleurs, ces mottes acidophiles probablement par hydratation se résolvent en

un magma amorphe et spumeux. Il ne serait pas impossible que cette sécrétion qui, à ce moment, ne provoque aucune réaction de résorption, comme cela arrive plus tard, joue un rôle mécanique en écartant les cellules pour provoquer l'extension de la cavité tubulaire.

Chez tous les fœtus du septième, huitième et neuvième mois *qui ont survécu après la naissance*, j'ai pu constater que les glandes mammaires avaient leurs lumières distendues par une sécrétion plus ou moins abondante et qu'il s'agissait dans tous ces cas de la sécrétion du lait de sorcière. Je ne puis donc confirmer l'opinion de SIEGBERT (1929), d'après qui elle est rare chez les prématurés. Elle présentait d'ailleurs les mêmes caractères que chez le nouveau-né à terme, où il vaut mieux la décrire.

#### B. — LA SÉCRÉTION NATALE DU LAIT DE SORCIÈRE

La « crise » mammaire du nouveau-né est un fait bien connu depuis fort longtemps, puisque ARISTOTE l'aurait déjà signalée et que MORGANI (1765) l'a formellement mentionnée (cité par BROUHA, 1905).

Cette élaboration mammaire tient une place importante dans « la sécrétion natale » de SCHLACHTA (1904), et constitue la « puberté en miniature » de JACQUET et RONDEAU (1905), ensemble de phénomènes groupés par KOHN (1914) sous le nom de « Synkaïnogénèse ». Ce phénomène est caractérisé par une aug-

mentation de volume de la mamelle, souvent accompagné d'une sécrétion dont le produit a le plus souvent l'aspect de celui du colostrum de la Femme.

Le nouveau-né humain n'est pas seul à élaborer du lait de sorcière : on l'a signalé également chez le Cobaye, le Lapin, le Chat, la Chauve-souris.

Cette poussée mammaire, en ne tenant compte que de la tuméfaction de la glande, serait presque un phénomène régulier, si l'on en croit JASHKE qui l'a observé dans 85 % des cas (65 % d'après FABRIS, 1927, et 75 % d'après HOELAND, 1927).

La glande, dont le volume dans les cas ordinaires offre les dimensions d'un grain de chènevis ou d'une noisette, peut atteindre quelquefois des dimensions inusitées (celle d'une noix d'après von REUSS (cité d'après LORENZ, 1929) ou du poing (WIECZOREK, 1923).

La forme de l'organe tuméfié a été comparée à une pyramide et offre les dimensions d'un grain de chènevis (CZERNY, 1890). Il faut noter qu'à ce moment le mamelon n'est pas encore saillant. Pour GRUBER (1921) et LINDIG (1918) la tuméfaction serait égale dans les deux sexes. Contrairement à LE QUEUR et MARIOTON (cités d'après SIEGBERT, 1929), pour qui le volume l'emporterait chez la fillette et à FABRIS et HOELAND qui admettent que la mamelle du garçon l'emporte sur celle de la fille, pour CZERNY (1890) la différence serait purement apparente et tiendrait à ce que la glande de la petite fille est plus piriforme.

D'après les auteurs, la sécrétion du lait de sorcière débute vers le troisième jour, acquiert son maximum

au huitième jour, se maintient ensuite jusqu'au vingtième et c'est à ce moment que commence la régression. En somme la poussée dure une vingtaine de jours (FABRIS, 1927 ; JAROSCHKA, 1929).

Il peut cependant y avoir des variations importantes. SIEGBERT (1929) a vu le processus débiter au dix-huitième jour après la naissance ; HALBAN (1904), d'autre part, fait remonter les phénomènes au début du neuvième mois de la vie intra-utérine. Le fait n'est pas impossible, puisque l'examen histologique des prématurés à partir du septième mois, comme je l'ai déjà dit, m'a révélé l'existence, d'une façon constante, de processus sécrétoires, aboutissant à l'élaboration du lait de sorcière que j'ai pu identifier dans les voies d'excrétion de la glande.

C'est pour cela qu'il me paraît que ce phénomène, du point de vue histologique, est pour ainsi dire régulier et constant. Il n'en est pas de même au point de vue clinique. On ne saurait arguer que c'est parce que l'on n'y prête, d'habitude, aucune attention, puisque des auteurs comme JAROSCHKA (1929), qui en ont fait une étude systématique, ne le signalent que 13 fois sur 21 examinés, dont une fois dès le premier jour et 12 fois entre le troisième et le cinquième jour qui suivent la naissance. Et c'est là peut-être la cause des divergences entre le point de vue de SIEGBERT (1929) et le mien. Je ne peux déceler que très rarement la montée du lait chez les prématurées, alors que l'activité sécrétoire, du point de vue histologique, s'avère comme un fait pour ainsi dire constant.

L'aspect du liquide varie au cours du processus. Il est séreux au début, s'épaissit ensuite progressivement et devient jaunâtre, prenant en un mot les caractères du colostrum de la Femme.

JAROSCHKA fait remarquer que les corpuscules du colostrum peuvent même manquer et que le lait de sorcière prend alors l'aspect du lait de la période de lactation (LORENZ, 1929). Certaines observations montrent que cette assimilation est parfaitement exacte, telle que celle de WIECZORECK (1923) qui est classique et rapportée par SCHULTZ (1933). Il s'agit d'un nouveau-né dont la mamelle était de la grosseur du poing, et de laquelle il a été possible d'extraire pendant 14 jours environ, au tire-lait de Bier, une quantité de 6 à 8 cm<sup>3</sup> de lait qui avait tous les caractères microscopiques du lait (mûr) de Femme. JAROSCHKA (1929), sur 58 enfants examinés de 6 à 120 jours, trouve dans le plus grand nombre des corpuscules du colostrum jusqu'à la fin de la sécrétion. Dans 12 cas où il n'y en avait pas il trouve cependant de la graisse. Comme CZERNY (1890) il attribue la prolongation de la sécrétion à la continuation des manœuvres destinées à extraire le lait des conduits de la glande, de telle sorte que l'on peut conclure avec LORENZ (1929) que « la sécrétion du lait de sorcière correspond à la sécrétion du colostrum chez la Femme, mais elle peut arriver à la sécrétion lactée parfaite. C'est un phénomène régulier à un degré modéré ».

Au moment où s'établit la sécrétion du lait de sorcière, la mamelle subit des modifications histologiques intéressant à la fois les éléments glandulaires et le tissu conjonctif.

*a) Modifications épithéliales et glandulaires.*

La constitution de l'arbre galactophore à la naissance a été bien précisée par CZERNY (1890). Il a vu qu'à ce moment la glande mammaire est formée de canaux réguliers, ramifiés à plusieurs reprises et se terminant par une extrémité renflée en massue. Tous ces conduits épithéliaux sont revêtus extérieurement d'une membrane propre, formée par le tissu conjonctif au contact immédiat des tubes glandulaires.

D'après DE SINÉTY (1875) ce serait la sécrétion mammaire, localisée aux extrémités, qui déterminerait leur élargissement. Il fait de plus cette remarque intéressante, que l'accumulation du lait à ce niveau détermine l'étalement de l'épithélium glandulaire, si bien que l'on aurait à ce moment un véritable acinus à un seul rang de cellules sécrétantes, comme dans la mamelle adulte. GRUBER (1924) a défendu plus tard cette idée et s'élève contre la description de CZERNY (1890) pour qui l'acinus à paroi unistratifiée n'existait pas dans la glande mammaire du nouveau-né. Les figures 19, 21 et 22 viennent à l'appui de l'opinion de GRUBER.

Ce processus amène une transformation radicale dans l'aspect de la glande mammaire examinée en



coupe. Comme le tissu conjonctif lâche pérítubulaire se raréfie au fur et à mesure que les cavités se dilatent, il finit par être réduit à de minces travées, qu'occupe presque exclusivement le réseau capillaire très développé à ce moment ; la coupe du tissu mammaire ressemble alors à celui du poumon (VON EGGE-LING, 1927).

Dans certains cas la distension des cavités par le produit de sécrétion est telle que KESTNER (1927) les considère comme des « kystes par rétention ». La figure 14 chez un prématuré de 8 mois donne une idée de l'importance de ces distensions.

Il ne faudrait pas croire cependant que le processus sécrétoire du lait de sorcière est strictement localisé au niveau des vésicules terminales des conduits. Ceux-ci y participent également (fig. 15) ; mais leur activité glandulaire décroît à mesure que leur calibre augmente.

L'examen attentif de ces cavités sécrétantes permet de reconnaître des modifications de la forme et de la constitution des cellules qui ne laissent aucun doute sur l'existence des phénomènes sécrétoires dont elles sont l'objet.

Les auteurs qui ont étudié histologiquement les mamelles des nouveau-nés sont d'accord sur ce point. Mais leurs avis diffèrent sur les détails du processus d'élaboration. Et on retrouve ici les deux théories fondamentales qui ont été émises pour expliquer la formation du lait dans la mamelle adulte, au cours du nourrissage.

1° Théorie de la fonte cellulaire. — Les travaux de

KÖLLIKER (1856) et de LANGER (1871) l'ont tout d'abord rendue classique : le processus de fonte cellulaire qui transforme les ébauches solides de l'arbre galactophore en conduits donne naissance à des produits de désintégration qui constituent la sécrétion mammaire du nouveau-né. Cette opinion fut adoptée par EPSTEIN (1879) et reprise par RAUBITSCHCK (1904). Ils insistent sur l'importance de la *prolifération* épithéliale qui s'accompagne de *desquamation* et de dégénérescence, comme dans les glandes sébacées.

On peut ramener aussi à cette conception le point de vue de KEIFFER (1902) : frappé de la « prolifération énorme » des cellules épithéliales qui transforment les cavités glandulaires « en un véritable néoplasme cellulaire adénomateux », il y voit un processus galactogène tout spécial, tendant à liquéfier ces masses cellulaires en un lait clair.

2° Théorie de la sécrétion. — Elle a été formulée pour la première fois par DE SINÉTY (1875). Il relève la confusion établie par ses prédécesseurs entre le processus de canalisation des conduits, phénomène d'avant la naissance, et l'élaboration du lait de sorcière, qui suit la naissance. Celle-ci « est le résultat d'une véritable sécrétion » de l'épithélium cubique des acini. Ce processus « correspond à une vraie sécrétion lactée, qui, pour être de peu de durée, n'en est pas moins réelle ».

REIN (1882) adopte cette opinion qui confirmait les recherches histologiques de BARFURTH (1882). Il retrouve bien des noyaux et des débris cellulaires dans

les cavités, mais il voit de la graisse s'accumuler sous forme de grosses gouttes au voisinage du bord libre des cellules qui sont expulsées, en même temps qu'une partie du corps cellulaire. Ces données furent confirmées par UNGER (1898), puis par SCHLACHTA (1904) qui intègre cette sécrétion mammaire dans les « sécrétions natales ». Il note non seulement la présence des boules graisseuses dans les cellules, mais encore la formation de « coupoles » ou de « dômes » saillants dans l'alvéole.

Dans ce processus complexe de la formation du lait de sorcière, BROUHA (1905) relève deux phénomènes principaux :

1° L'exagération des phénomènes de sécrétion des conduits galactophores, qu'il avait observés avant la naissance (production de masses finement granulées, éosinophiles).

2° L'élaboration de gouttes de graisse, que les cellules éliminent par contraction du cytoplasme (comme chez l'adulte) et beaucoup plus rarement « grâce au sacrifice d'une partie ou même de toute la cellule épithéliale » par nécrobiose, comme dans la lactation normale.

Chez le nouveau-né, la sécrétion mammaire se distingue par l'importance des phénomènes dégénératifs qui remplissent la vésicule de déchets et contribuent à la distendre ; d'où compression de l'épithélium pariétal et arrêt de la sécrétion. La résorption se fait ensuite, mais les leucocytes n'y jouent aucun rôle. Finalement la cavité revient sur elle-même.

BERKA (1911) confirme les données de BROUHA et

voit se former de la graisse dans les cellules vivantes par un processus qui rappelle celui de l'adulte.

HOELAND (1927) attire l'attention sur les différences d'aspect des acini glandulaires en se basant sur la forme des cellules et la formation de la graisse. Dans les acini à lumière étroite, il trouve que les cellules sont hautes, prismatiques et à noyau basal. Comme le sommet de chacune d'elles est occupé par une boule de graisse, l'ensemble de ces dernières forme un cercle régulier autour de la lumière. Ce sont ces cellules qui élaborent la graisse, mais l'auteur ne précise pas comment elle est éliminée.

Dans les acini à lumière large, les grains soudanophiles ont presque totalement disparu de la paroi et la graisse se trouve alors dans la cavité mélangée à un coagulum homogène qui se colore assez bien par l'hématéine. HOELAND a noté que l'accumulation des produits sécrétés distend d'abord les cavités glandulaires profondes pour gagner progressivement la surface.

D'après les descriptions qui précèdent, il semble bien que le processus de la sécrétion du lait de sorcière corresponde dans ses grandes lignes avec celui de la sécrétion lactée de l'adulte. On ne saurait douter, en effet, que les diverses aptitudes élaboratrices de la cellule ne soient mises en évidence dans les deux processus ; et à ne considérer que la *nature* des produits élaborés, on peut dire que l'analogie des deux sécrétions est complète : 1° On retrouve en effet dans la « sécrétion natale » des sphérules de graisse ; mais elles se présentent sous un aspect un peu diffé-

rent. Au lieu d'une multiplicité de sphérules de calibres divers, ici la boule est unique et est presque toujours apicale (fig. VII *a*). Elle soulève légèrement la membrane cuticulaire et comme, suivant la remarque de HOELAND, dans les diverses cellules d'une alvéole,

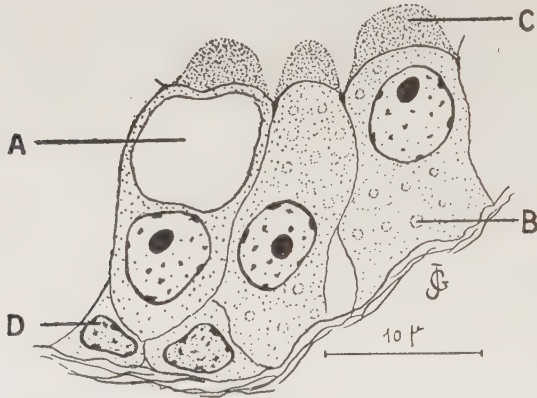


FIG. VII. — Paroi alvéolaire chez un nouveau-né à terme au moment de la sécrétion natale. Liquide de Bouin ; hémalum, éosine-orange. *a*, sphère adipeuse; *b*, granulations protidiques envacuolées dans le cytoplasme dont le contour seulement est indiqué ici en pointillé; *c*, masses albuminoïdes super-apicales; *d*, cellules de l'assise externe.

elles sont le plus souvent égales entre elles, leur ensemble se présente à la manière d'un collier de perles (voir fig. 19) autour de la lumière glandulaire.

2° Il est indiscutable qu'il existe aussi une sécrétion albuminoïde du type de celle que j'ai décrite, avec nombre d'auteurs, dans la mamelle en lactation du Cobaye sous forme de granulations ou de boules albuminoïdes dans les vacuoles du cytoplasme (fig. VII, *b*). Dans la sécrétion natale il ne saurait être

question de boules mais plutôt de granulations assez fines dont les dimensions sont inférieures à celles des nucléoles. Chez l'enfant nouveau-né leur peu d'affinité pour les matières colorantes augmente la difficulté de leur démonstration. Je ne sais s'il s'agit d'un caractère spécifique, ou bien si du fait de la cadavérisation, l'état chimique de ces éléments a été modifié, d'où les modifications dans leurs affinités colorantes.

En troisième lieu, la cellule mammaire du nouveau-né élabore des substances albuminoïdes sous forme de *massues super-apicales*, dont les caractères sont toujours identiques à ceux qui ont été décrits ci-dessus dans la lactation normale (fig. VII, c).

Il s'agit d'une substance albuminoïde, qui dialyse pour ainsi dire à travers la membrane, laquelle demeure le plus souvent intacte (J. GRYNFELTT, 1935). Elle émerge au-dessus d'elle sous forme d'une calotte, qui parfois est soulevée par une grosse boule graisseuse, sur laquelle elle se moule et dont elle est séparée par une mince couche de cytoplasme sous-jacente à la membrane.

Cette calotte albuminoïde devient peu à peu sphérique, puis se pédiculise pour prendre l'aspect d'une massue. A un moment donné le pédicule se rompt et la partie renflée est mise en liberté sous forme d'une sphérule finement granuleuse. Ces sphérules s'agglutinent au magma acidophile qui renferme aussi des boules de graisse et divers éléments cellulaires, entiers ou en débris. Il paraît vraisemblable que le magma acidophile est un coagulum de fixation et ré-



sulte de l'action des réactifs sur le liquide sécrété par les cellules dans lesquelles sont dissoutes les graisses et les albuminoïdes intra-cytoplasmiques.

Je n'insisterai pas sur la genèse de ces divers produits. Il aurait été intéressant de voir quelles étaient leurs relations avec les différenciations cytoplasmiques susceptibles de jouer un rôle dans l'élaboration. Mais n'ayant pu me procurer que du matériel cadavérique, quelquefois dans de très bonnes conditions (2 à 4 heures après la mort) pour des études d'histologie courante, je n'ai pu cependant m'en servir pour aborder la question au point de vue vraiment cyto-logique. Le matériel dont je dispose me paraît toutefois très suffisant pour essayer de préciser comment se fait l'*excrétion* des produits élaborés par les cellules. Et ceci a une certaine importance.

Précisons d'abord un premier point, à savoir que les phénomènes de *turgor* dénotant l'existence d'un processus d'excrétion très active et qui a pour corollaire la formation des dômes, n'existe pour ainsi dire pas, tout au moins dans les cas que j'ai observés.

Je ne pense pas que l'on puisse imputer ce caractère histologique à la cadavérisation. On verra plus loin pourquoi.

L'antéropulsion du noyau est toujours assez réduite et même quand le noyau s'avance jusqu'au contact de la cuticule supérieure de la cellule, elle dépasse rarement 8  $\mu$ . Très fréquents par contre sont les noyaux qui occupent une position tout à fait basilaire, tout contre la vitrée. Il y a, à cela, deux raisons : la première purement hypothétique, serait

l'absence de ces courants de dialyse puissants qui s'établissent dans l'hyaloplasme de la cellule au cours de la première phase de l'élaboration glandulaire dans la sécrétion lactée. La seconde est l'existence de la grosse boule de graisse qui occupe toute la partie supérieure de la cellule et qui empêche le noyau d'abandonner sa position basale. Tous les noyaux légèrement antéropulsés qui ont pu être repérés appartenaient à des cellules dépourvues de la boule de graisse apicale.

Quand on a affaire à une cellule plate, le noyau ovoïde se dispose horizontalement et la sphérule de graisse, quand elle existe, se place à côté, glissant même quelquefois au-dessous du noyau. Mais quelle que soit la position de la sphérule adipeuse, le noyau se déforme toujours à son contact et sa membrane se laisse refouler par elle, quand bien même elle serait d'un diamètre inférieur à celui du noyau. Les encoches peuvent être multiples, quand au lieu d'une sphère ce sont plusieurs sphérules qui prennent contact avec le noyau. Ces faits montrent bien qu'il ne s'agit pas là de phénomènes de compression, mais plutôt de différence de viscosités entre la membrane nucléaire et la graisse et que ces déformations nucléaires sont plutôt le résultat de phénomènes de tension superficielle (fig. 15 et fig. 19).

Je viens d'indiquer que le gonflement apical de la cellule est toujours très réduit, et quand on a de bonnes colorations des membranes cuticulaires, on voit que ces dernières dessinent une courbe à peu près régulière autour de la lumière. Quelquefois ce-

pendant, soulevée par la boule de graisse apicale au niveau de chaque cellule, elle décrit une série d'ondulations très légères et très régulières. Autrement dit, les gonflements apicaux de la cellule en « dômes » chargés des produits d'élaboration n'existent pas ou sont notablement réduits. Il est donc très vraisemblable que les auteurs qui, comme SCHLACHTA (1904), ont décrit des « dômes » ou « coupoles » (Kuppen ou Kappen), ont eu sous les yeux ces formations albuminoïdes supra-cuticulaires que j'ai décrites sous le nom de massues, qui prennent parfois chez le nouveau-né un développement considérable (fig. 15, 18, VII). Le fait me paraît d'autant plus intéressant à noter que les sphérules albuminoïdes intracytoplasmiques sont au contraire d'une finesse extrême, comme s'il existait un balancement entre ces deux formations albuminoïdes.

Je tiens à préciser aussi un autre point : c'est que, après avoir établi la valeur morphologique de ces massues, on peut déclarer d'une façon ferme qu'il n'y a pas de décapitation cellulaire et par conséquent *d'état frangé* puisque les dômes, au sens de R. HEIDENHAIN (1880) font ici défaut et que les cellules ont toujours leur membrane apicale visible et intacte. Les auteurs qui ont pensé qu'il pouvait y avoir une décapitation dans l'excrétion cellulaire au cours de la sécrétion du lait de sorcière ont vraisemblablement confondu, avec les décapitations, les déchirures des massues albuminoïdes, qui, je l'ai dit, prennent un très grand développement à ce stade. Par conséquent si on cherche maintenant à préciser le mode d'excré-

*tion* de la graisse on se trouve ici en présence d'un phénomène d'une simplicité extrême et dont l'interprétation est plus facile que dans la sécrétion lactée. La sphère adipeuse augmente progressivement et finit, à un moment donné, par vaincre la résistance de la membrane apicale, au travers de laquelle elle se fraye un passage. Il n'est pas rare de voir des figures telles que dans la figure 21, *d*, au niveau de laquelle la fixation a saisi le moment où la sphère franchit ou vient de franchir la membrane.

Il est très vraisemblable qu'au moment de la sortie de la graisse les vacuoles « apicales » renfermant les boules albuminoïdes se vident et que ces dernières suivent la voie tracée par la graisse. Tous ces faits permettent de conclure que l'élimination des produits se fait au cours de l'élaboration du lait de sorcière selon le type longuement décrit ci-dessus comme sécrétion mérocrine pure, qui respecte l'intégrité du corps cellulaire.

Comme dans la mamelle adulte, on trouve dans le revêtement épithélial de celle des nouveau-nés des cellules en dégénérescence et ce phénomène est encore ici le fait de l'usure cellulaire. Mais comme la sécrétion y est moins active, le processus nécrobiotique est beaucoup moins accusé ; à telles enseignes que CZERNY (1890) a pu nier l'existence de corps de NISSEN pendant la sécrétion du lait de sorcière, si l'on réserve cette dénomination à ces formations volumineuses constituées d'un noyau en caryorrhexie ou en pycnose entouré d'une coque albuminoïde, donnant l'impression d'une sphère de cytoplasme en dégéné-

rescence. Mais on peut trouver ici l'équivalent de ces formations, sous forme de noyaux en caryorrhexie, libres dans une grosse vacuole du cytoplasme. Si l'on rapproche ce fait de la pénurie de la sécrétion albuminoïde sous forme de granulations intracytoplasmiques on s'explique l'allure spéciale des phénomènes dégénératifs. Et ceci vient à l'appui de l'idée que j'ai défendue ci-dessus que les corps de Nissen étaient constitués par un noyau en dégénérescence enrobé dans un bloc albuminoïde constitué essentiellement par les sphérules protéiques intracytoplasmiques qui s'agglutinaient entre elles et avec des débris de cytoplasme.

Il ne faut pas confondre ce processus de *nécrobiose* cellulaire, avec celui qui donne naissance à une *desquamation épithéliale* abondante de cellules « vivantes » et qui est la conséquence d'une *prolifération* très active des cellules de la paroi des cavités sécrétantes de la mamelle du nouveau-né.

Cette *prolifération épithéliale*, et la desquamation qui en résulte, a été mentionnée par plusieurs auteurs, en particulier par EPSTEIN (1879), KEIFFER (1902), RAUBITSCHCK (1904). Elle donne naissance, d'une part, à des amas cellulaires en touffes ou en floccules que l'on aperçoit souvent, même dans les vésicules dilatées, ce qui exclut l'idée qu'il s'agit de simples plissements de la paroi épithéliale, tels qu'on les observe parfois sur des vésicules revenues sur elles-mêmes après évacuation du contenu (voir fig. 20).

Il s'agit donc bien d'une prolifération épithéliale et

elle offre encore ceci de particulier, c'est que ces éléments arrivent à un état de maturité fonctionnelle assez rapidement, puisqu'on voit, dès le début, le cytoplasme encombré d'une grosse boule de graisse, autour de laquelle il est réduit à une mince enveloppe. Celle-ci s'épaissit du côté où se trouve situé un noyau aplati, formant calotte, à la surface de la boule, mais dont la structure est parfaitement normale avec ses grains chromatiques très visibles, son nucléole, sa membrane. En un mot ce noyau est identique à celui des cellules sécrétantes. L'état du noyau montre bien qu'il ne s'agit pas de phénomènes de dégénérescence graisseuse. Ces cellules se détachent des flocules épithéliaux de la paroi, tombent dans le liquide de la cavité alvéolaire, s'arrondissent en vertu des lois de la tension superficielle et constituent ces boules de graisse à coque protoplasmique munie de noyau maintes fois citées par les auteurs qui ont étudié la « cytologie » du lait de sorcière cucilli à la mamelle du nouveau-né, étalé et coloré sur lame.

La prolifération épithéliale existe surtout au moment de la naissance chez les nouveau-nés à terme. Je ne pense pas, dans le cas rapporté ici, qu'il s'agisse de phénomènes de cadavérisation. On pourrait en effet expliquer la chute de cellules pariétales dans la cavité alvéolaire par une desquamation banale et désordonnée qui laisserait les vitrées glandulaires dénudées de leur épithélium ; tandis qu'ici, la fixation a surpris le détachement méthodique et superficiel de ces cellules des assises cellulaires sous-jacentes. Ce sont elles qui sont l'objet de ces prolifé-



rations massives et qui donnent naissance aux floccules dont j'ai déjà parlé.

Les éléments de cette prolifération sont fournis en effet par les cellules profondes qui constituent cette couche continue d'éléments aplatis que l'on aperçoit encore à ce stade entre l'épithélium sécrétant et la vitrée. Ces cellules sont souvent le siège de *divisions amitotiques par diathmèse* (étranglement) et parfois même de véritables *bourgeoisements nucléaires*. Je n'ai jamais vu de mitoses.

D'autre part, ayant comparé des coupes de mamelles de *mort-nés à terme* (4) avec celles d'enfants ayant vécu 3 et 4 jours, j'ai pu constater que dans les premiers la prolifération épithéliale est nulle, ou tout au moins insuffisante pour former des floccules, et que la desquamation est alors inexistante. Elle se développe bien par contre *chez les enfants à terme qui ont vécu 3 ou 4 jours. Chez les prématurés ayant vécu le même temps, elle ne se produit pas. Enfin sur un nourrisson de 38 jours, dont les cellules étaient chargées de graisse, il n'y avait ni formation de floccules, ni desquamation. Il semble donc que tout se passe comme si au moment de la naissance la mamelle du nouveau-né à terme recevait une impulsion sous le coup d'une excitation hormonale d'origine maternelle, qui déclenche dans les jours qui suivent un processus de prolifération en même temps qu'il détermine le processus sécrétoire caractéristique de la cellule mammaire en lactation qui est la sécrétion lipogène.*

C'est ce qui expliquerait que cette poussée forma-

tive, comme la sécrétion de sorcière elle-même, n'a qu'une durée éphémère après la naissance, et cesse dès que les hormones maternelles ont été complètement éliminées dans l'organisme du nouveau-né.

D'après ce qui précède il est facile d'identifier les éléments figurés que l'on trouve dans le produit de sécrétion de la glande. Depuis CZERNY (1890) il est classique de décrire parmi ceux-ci au stade de la sécrétion natale :

1° Des *globules du lait*, c'est-à-dire des sphérules adipeuses de dimension variable.

2° Des *leucocytes* parfois chargés de gouttelettes de graisse.

3° Des *corpuscules graisseux*, sertis d'une bande de cytoplasme renfermant un noyau non dégénéré. Comme BROUHA (1905) l'a déjà signalé, il s'agit certainement là de *cellules épithéliales desquamées* provenant de la prolifération épithéliale. D'après ce que je viens de dire à ce sujet, on conçoit suivant l'âge du nouveau-né, qu'il est des glandes où leur nombre est considérablement réduit et peut même manquer totalement.

4° Des amas de *globules de lait* muriformes, avec noyaux, inclus dans une cellule.

5° Des corpuscules de DONNÉ typiques.

Il me paraît que la quatrième catégorie mériterait de prendre place dans la cinquième, c'est-à-dire qu'il s'agit là encore de corpuscules de colostrum caractérisés les uns et les autres par l'existence de sphérules plus ou moins fines, accumulées dans le cytoplasme de grosses cellules arrondies. Celles-ci peuvent être

considérées comme des histiocytes fonctionnant ici comme macrophages. Dans un cas comme dans l'autre, il s'agit d'éléments infarcis de gouttelettes de graisse et de sphérules albuminoïdes de dimensions très variables. On pourrait dire aussi que la mise en charge de ces cellules par les granules adipeux ressemblent singulièrement à ce que l'on a décrit sous le nom d'histiocytes pseudo-xanthélasmisés (*Pseudo-xanthomzellen*) dans les foyers de dégénérescence graisseuse, en plein tissu conjonctif, où les cellules épithéliales, quelles qu'elles soient, ne sauraient intervenir dans la genèse de ces éléments. En faveur de leur nature macrophagique je pourrai signaler encore que leur apparition dans les cavités glandulaires paraît être en corrélation étroite avec celle de cellules lymphocytiformes et de monocytes. Ces dernières sont vraisemblablement les formes migratrices initiales de ces histiocytes, que l'on rencontre ensuite gorgées de substances graisseuses et immobilisées (*ruhende Wanderzelle* de MAXIMOFF).

Je n'insiste pas plus longuement car c'est un point sur lequel j'aurai à revenir plus loin au sujet des corpuscules du colostrum chez la Femme.

Les corpuscules granuleux sont en général assez peu nombreux dans le lait de sorcière, et souvent même ils paraissent être là uniquement comme des témoins, dont la présence viendrait en quelque sorte signer histologiquement la nature colostrale de cette sécrétion.

JAROSCHKA (1927) a souligné ces fluctuations des corpuscules du colostrum au cours de l'examen cli-

nique aux diverses phases du processus. Tandis que dans certains cas (28 %) il y a une diminution très nette, au stade final il note dans 72 % des cas une augmentation croissante jusqu'à la fin. Il me paraît que ces chiffres méritent d'être révisés, en tenant compte de la discrimination que j'ai essayé d'établir ci-dessus entre les corps granuleux du colostrum proprement dit et les cellules épithéliales desquamées. Ceci pourrait modifier ces chiffres, en réduisant à leur juste valeur ceux qui correspondent au nombre des vrais corpuscules de DONNÉ.

Il paraît difficile, d'après cela, de faire jouer un rôle effectif à ces éléments dans la résorption des produits accumulés dans les cavités glandulaires du nouveau-né. Ce processus existe cependant, puisque s'il n'existait pas la régression des cavités glandulaires ne saurait avoir lieu. Et ceci est un fait bien établi : tous les auteurs ont vu depuis CZERNY (1890) que ces cavités reviennent sur elles-mêmes. Elles retourneraient, d'après cet auteur, à l'état de petites vésicules à paroi épithéliale bistratifiée. Il est donc probable qu'il s'agit de phénomènes de solubilisation des produits excrétés qui sont ensuite absorbés et éliminés par les cellules de la paroi.

La sécrétion du lait de sorcière du point de vue morphologique de ses éléments figurés, est donc une sécrétion de type colostrale. C'est l'opinion classique depuis CZERNY (1890) qui avait adopté le point de vue de BARFURTH (1882), basé sur les études chimiques de GENSER (1875), établissant que sa constitution était plus conforme à celle du colostrum qu'à

celle du lait. SCHLOSZBERGER, cité d'après LORENZ (1929), y trouve beaucoup de graisse, aucun corpuscule du colostrum, une réaction alcaline et une coagulabilité par l'acide et le ferment lab. Et VON GENSER précise, qu'en outre de la caséine coagulée par le ferment lab, il y a encore d'autres albumines et du sucre, à 0,956 %. Les éléments solides sont plus abondants que dans le colostrum normal de la Femme et le chiffre qui exprime la quantité de cendres atteint une valeur double. Mais HAUFF trouve que les cendres ont une valeur 10 fois moindre que ce qu'indique GENSER. LORENZ (1929), d'après qui je cite les résultats précédents fournis par la chimie, rapporte l'observation d'un enfant de 10 jours, bien nourri, avec une mamelle grosse comme un œuf de Pigeon, qui donnait jusqu'à 2 cm<sup>3</sup> d'un liquide ayant l'aspect du lait avec de nombreuses gouttes de graisse et corpuscules du colostrum: c'était en somme un liquide du type colostré et de faible densité. Des prélèvements ultérieurs ont permis d'obtenir une quantité plus abondante de liquide qui prit alors l'aspect du lait de Femme. Cette « lactation en miniature » a été obtenue pendant plus d'un mois et à la fin de l'expérience les corpuscules du colostrum qui avaient fini par disparaître dans le liquide, sont revenus nombreux. LORENZ signale que, dans de tels cas, rares il est vrai, on trouve que le lait de sorcière pouvait ressembler à la sécrétion lactée pure de la Femme.

b) *Modifications du tissu conjonctif*

BROUHA (1905) a montré que, d'une façon très précoce, le *tissu conjonctif intralobulaire* qui enveloppe les ramifications des tubes glandulaires se distingue, par la délicatesse de sa trame, des travées plus grossières du *tissu interlobulaire*, qui, plus tard, séparera les lobules les uns des autres.

Au moment où apparaît la sécrétion du lait de sorcière, la différenciation devient plus nette entre le manteau (c'est-à-dire la couche de tissu conjonctif lâche qui entoure les tubes et que BERKA (1911) appelle le *tissu du manteau* (Mantelgewebe) et le tissu de soutien interlobulaire, parce qu'il est le siège d'une infiltration cellulaire très intense. DE SINÉTY (1875) avait déjà remarqué la richesse en cellules de ce tissu conjonctif lâche et CZERNY (1890) admettait que ces cellules se chargeaient de graisse, quand les acini étaient distendus par le lait, ce que PARTSCH (1880) a nié. Mais c'est BENECKE (1903) qui a bien distingué ce tissu péritubulaire lâche du tissu de soutien de la glande et au sein duquel il a décrit des néoformations vasculaires. HALBAN (1904) a signalé dans ce tissu des foyers hémorragiques et l'existence de grosses cellules qu'il compare à des cellules déciduales, qui avec des éosinophiles se trouvent assez répandues dans ce tissu œdématisé.

RAUBITSCHKE (1904) décrit aussi cette sorte d'œdème qui infiltre de nombreuses petites cellules, dont SCHLACHTA (1904), dans un mémoire important, a précisé la nature. Il distingue : des petites cellules migratrices, présentant quelquefois des phénomènes



de dégénérescence ; des polynucléaires ; de gros lymphocytes isolés ou en groupes auxquels viennent se mêler de nombreux éosinophiles ; et des mastocytes ainsi que des « cellules géantes ».

BERKA (1911) a donné un travail très étudié sur les formations conjonctives de la glande mammaire. Au moment de la naissance, le « manteau » est déjà différencié, il enveloppe les tubes glandulaires, que le « tissu de soutien », plus dense et formé de fibres plus grossières, découpe en *champs glandulaires*. A ce moment-là, le tissu du manteau est le siège d'une infiltration hématique tellement dense qu'elle donne l'impression de foyers hémorragiques. BERKA signale encore une infiltration cellulaire très importante dans laquelle il retrouve les lymphocytes, les plasmocytes et les éosinophiles déjà vus par BROUHA (1905), les mastocytes signalés par KURU (1909) et des cellules géantes qu'avait vues SCHLACHTA (1904). Il montre en outre que la substance fondamentale du tissu conjonctif se colore métachromatiquement par le bleu polychrome, ce qui, pour lui, comme pour certains auteurs, serait l'indice d'un processus dégénératif. On pourrait penser plutôt que cette réaction dénote l'existence de tissu conjonctif jeune, dont la substance fondamentale est assez régulièrement à ses premiers stades infiltrée de mucine (LAGUESSE, 1921).

La question a été reprise en 1924 par GRUBER dont l'étude très importante porte sur une cinquantaine de cas où il étudie plus spécialement le stroma glandulaire. Il a montré qu'il y a là des hémorragies interstitielles qui remontent vraisemblablement au

sixième mois et précèdent la phase de sécrétion du lait de sorcière, puisque à ce moment-là on relève l'existence d'hémosidérine dans l'infiltrat. Les vaisseaux de ce tissu sont le siège d'une hyperémie extraordinaire, et un œdème important distend les mailles du tissu conjonctif lâche du manteau. Elles sont en outre le siège d'une infiltration cellulaire intense donnant l'impression d'un foyer inflammatoire ; il s'agit en réalité de *foyers d'hématopoïèse* dans lesquels GRUBER (1924) a retrouvé tous les éléments lymphoïdes de la moelle osseuse. La plupart de ses devanciers les avaient déjà signalés, mais personne avant lui n'avait eu une vue synthétique de cet ensemble cellulaire, offrant tous les caractères de vrais *foyers d'hématopoïèse extra-médullaires* qui ont été décrits dans d'autres organes (TURCHINI et VERNE), ainsi que je l'ai dit ailleurs (J. GRYNFELTT, 1933). J'ai pu vérifier l'exactitude de la description de GRUBER (1924) qui décrit dans ces foyers :

1° De petits éléments lymphocytoïdes, ou lymphocytes tissulaires ; 2° des érythroblastes ; 3° des éléments de la série myéloïde ; 4° des polynucléaires neutrophiles ; 5° des éosinophiles ; 6° des mastzellen ; 7° des histiocytes ; 8° des cellules géantes rappelant celles de la moelle des os.

Tous ces éléments n'ont rien à voir avec un processus inflammatoire, et j'ai conclu comme GRUBER qu'il ne s'agit pas d'éléments venus par diapédèse, mais qu'ils ont pris naissance sur place, aux dépens des formes jeunes des cellules conjonctives de ce tissu.

Je n'insisterai pas davantage sur ces formations si intéressantes, d'autant plus qu'elles ne paraissent pas être en rapport direct avec la production du lait de sorcière. Tout au plus pourrait-on dire que ces éléments lymphocytiformes fournissent un appoint aux éléments histiocytaires venus du tissu conjonctif émi-grant à travers la paroi épithéliale pour, en nombre, toujours réduit d'ailleurs, jouer le rôle de macrophages au sein du magma lipoprotéique élaboré par les cellules épithéliales.

Plusieurs causes ont été incriminées pour expliquer la genèse de la sécrétion natale.

Certains auteurs ont invoqué des facteurs purement fœtaux, tel BASCH (1893) qui voyait dans l'existence de bouchons cornés au niveau des orifices des galactophores la cause de l'accumulation de la sécrétion ; LINDIG (1918), qui mettait en cause les produits de désintégration des albuminoïdes. Mais la plupart invoquent des agents d'origine maternelle. Pour KEIFFER (1902), c'est l'action des ferments placentaires qui déclencherait la sécrétion de lait de sorcière, tandis qu'HALBAN (1905) met en cause la cessation de leur action.

Ce sont les travaux de BASCH (1893), de KNÖPFEL-MACHER (1902), d'HALBAN (1905) (cités d'après LORENZ, 1929) qui ont posé la question sous son véritable jour et permis d'attribuer aux hormones maternelles en circulation dans le sang, la mise en train de la sécrétion mammaire du nouveau-né (HOELAND, 1927). Elle dure aussi longtemps que ces substances persistent chez le nouveau-né. Mais avec une *excitation*

soutenue on peut arriver à avoir une sécrétion lactée vraie, comme chez la mère (LORENZ, 1929). Selon DIE-TRICH (1926), le stimulus maternel n'agit que faiblement avant le neuvième mois. SIEGBERT (1929) a pu déterminer le rut chez certains animaux en leur injectant du lait de sorcière, à condition de les prélever dans les 7 jours qui suivent la naissance. On pourrait trouver aussi, dans les expériences de ZAHARESCU-KARAMAN et NASTASE (1932) une nouvelle confirmation du bien-fondé de la théorie endocrinienne maternelle pour expliquer la genèse de la sécrétion du lait de sorcière : ces auteurs ont réalisé chez le nouveau-né humain l'hypertrophie mammaire au moyen d'injections de folliculine.

Ce fait paraît être aujourd'hui parfaitement établi. Mais les difficultés commencent quand il s'agit de préciser quelles sont ces hormones, la part qui revient à la folliculine, à la préhypophyse, etc... F. GRANEL (1935) a attiré l'attention sur un fait du plus grand intérêt, au point de vue de la sécrétion natale du nouveau-né, à savoir que la crise mammaire ne se produit pas quand le nouveau-né est extrait *avant le commencement du travail* par l'opération césarienne. GRANEL l'explique en s'appuyant sur l'opinion de ceux qui trouvent dans l'hormone placentaire la principale source de folliculine maternelle à la fin de la grossesse. Cette hormone exprimée en abondance par les contractions utérines dans la circulation de la mère et du fœtus est loin d'atteindre le même taux dans le cas envisagé ci-dessus et elle paraît être insuffisante pour déclencher la sécrétion natale du lait de sorcière.



### 3° GLANDE MAMMAIRE DE L'ENFANCE A LA PUBERTÉ ; SECRETION CATAMENIALE

On peut comprendre sous cette rubrique les modifications qui se produisent au cours de la période qui s'étend depuis la naissance ou plus exactement depuis la fin de la poussée glandulaire natale, jusqu'à la puberté. Ce sont d'abord des phénomènes d'accroissement de la glande mammaire auxquels s'ajoutent les modifications importantes que lui imprime le cycle œstrien.

#### A. — DÉVELOPPEMENT DE LA MAMELLE DE LA NAISSANCE A LA PUBERTÉ

Au cours des premiers mois, il y a peu de modifications (CZERNY, 1890).

Les cavités glandulaires dilatées par le lait de sorcière régressent lentement (BERKA, 1911) et les espaces glandulaires diminuent progressivement de volume.

Il faut noter que, pendant toute la période infantile le développement est le même dans les deux sexes. La glande du volume d'une petite noix à la naissance (SCHIL, 1912) n'est pas envahie par la graisse, de sorte que les éléments glandulaires plongent



dans un conjonctif délicat, assez riche en fibrocytes et en cellules migratrices. Les canaux excréteurs, comme l'avait déjà établi LANGER (1871) se divisent dichotomiquement et poussent des ramifications de deuxième et troisième ordres. Il semble bien, qu'à partir de la régression du lait de sorcière, le revêtement épithélial revenu à l'état bistratifié, persiste sous cette forme pendant toute la période de l'enfance. De telle sorte, que les renflements terminaux sont improprement appelés *acini*, car l'on doit réserver ce nom aux vésicules terminales à parois unistratifiées et caractérisées par leur pouvoir d'élaboration considérable, pendant la période de sécrétion active de la glande.

Chez la jeune fille, la mamelle subit un développement progressif. En augmentant de volume, elle devient hémisphérique et prend une consistance plus ferme.

Au point de vue histologique cette période est caractérisée par un accroissement des ramifications des conduits galactophores qui, après s'être divisés dichotomiquement, se ramifient à la manière d'ombelles vers la périphérie de la glande (LANGER, 1851). Ils sont toujours revêtus d'une double rangée épithéliale dont l'interne est cylindrique. Cet état indique la fin de la période infantile dont le caractère essentiel est d'être formé uniquement de gros rameaux. On trouve parfois de la graisse dans les conduits et la question est de savoir s'il s'agit d'une persistance de la sécrétion de sorcière ou si les segments terminaux des galactophores, ainsi qu'on le voit chez le

nouveau-né avant leur dilatation ne sont pas aptes à sécréter des gouttelettes graisseuses. D'après DIECKMANN (1925), le type infantile persistait au delà de la puberté, jusque vers la vingtième année.

Au moment de la *puberté*, en même temps que la glande subit un accroissement considérable, sa structure présente des modifications profondes. A ce moment-là, il y a 15 à 20 glandules, indépendantes les unes des autres et débouchant au sommet du mamelon par un canal excréteur spécial pour chacune d'elles. On peut distinguer à ces glandules une portion infundibuliforme qui débouche par sa partie élargie ou pôle lactifère à la surface de l'épithélium. Son sommet se continue dans la profondeur par le canal excréteur (Ausführungsgang) qui s'élargit progressivement et constitue le sinus lacté d'où partent, en se ramifiant dichotomiquement un certain nombre de fois, les conduits galactophores proprement dits, qui aboutissent finalement aux acini ou vésicules sécrétantes dont MAZIARSKI (1902) — confirmé par BERKA (1911), MORALLER (1912), DIECKMANN (1925) — a précisé leur forme tubulo-acineuse ; d'après lui, ce n'est qu'au moment de la puberté que ces vésicules existent réellement.

Au niveau de l'infundibulum l'épithélium est pavimenteux stratifié, à cellules cornées superposées en 6 à 8 couches; le canal excréteur se distingue de l'infundibulum par son revêtement prismatique stratifié qui est typiquement formé de deux couches cellulaires dont l'interne est prismatique et l'externe aplatie (Von EGGELING, 1927). D'après BENDA (1893), il

serait variable dans la hauteur de ses cellules et le nombre de ses couches ; cet auteur estime cependant que l'état pluristratifié serait illusoire et qu'en réalité on a affaire à un épithélium cylindrique simple, la couche externe s'étant transformée à ce moment en cellules myoépithéliales très aplaties. Dans les conduits galactophores proprement dits, on trouve en général deux couches dont l'interne est palissadique et régulière, tandis que l'externe est formée d'éléments plats et irréguliers à noyaux plus chromatiques.

Les segments terminaux, les tubulo-acini, ont un revêtement du même type que la majorité des auteurs, depuis le travail de BENDA (1893), tels LACROIX (1894), LIMON (1902), BROUHA (1905), KURU (1909), BERTKAU (1907), considèrent comme des éléments contractiles disposés en corbeilles.

Sur toute la hauteur de l'arbre galactophore une *membrane propre* très nette sépare le tube épithélial du conjonctif.

On trouve quelquefois dans la lumière des galactophores, parmi les débris albuminoïdes, des gouttes de graisse que BERKA (1911) considère, soit comme des restes de lait de sorcière, soit comme un produit de sécrétion de l'épithélium qui les revêt. D'après SCHIL (1912), en accord avec les travaux d'ANCEL et BOUIN (1911), l'épithélium des acini présenterait des modifications sécrétoires intéressantes sur lesquelles je reviendrai plus loin en examinant les modifications que l'œstrus imprime à la structure de la glande mammaire.

C'est au moment de la puberté que le tissu conjonctif présente lui aussi des modifications profondes qui déterminent l'architecture définitive de la glande. BERKA (1911), qui a bien étudié ces modifications, a vu que la trame conjonctive se présente sous deux formes différentes : le manteau et le tissu de soutien.

Le manteau, tout autour des conduits glandulaires qu'il enveloppe, est fait d'une trame conjonctive délicate et constituerait suivant l'expression de l'auteur des « chambres d'incubation » pour les lobules glandulaires. Cet ensemble forme ce que BERKA appelle les *champs glandulaires*. Au fur et à mesure que la glande se développe et que les champs s'aggrandissent, ils refoulent le tissu de soutènement dont les travées amincies s'interposent entre eux. Le tissu de soutien est constitué d'une trame fibreuse très dense où les cellules fixes et les vaisseaux sont rares. Le tissu élastique y est encore très clairsemé. Dans les champs glandulaires on trouve un riche réseau capillaire dont les branches sont étroitement accolées à la face externe de la vitrée des conduits et de nombreux éléments cellulaires parmi lesquels BERKA a distingué des lymphocytes petits, moyens et grands, ces derniers ayant l'allure de plasmocytes ; des mastocytes à grains métachromatiques et de nombreux fibroblastes. D'après cet auteur, les leucocytes éosinophiles n'existent pas chez la jeune fille. Cette énumération paraît très exacte, à condition de spécifier que parmi les moyens et grands lymphocytes doivent prendre place surtout des histiocytes.

GRUBER (1924) fait observer que ce tissu est surtout

riche en fibroblastes et en noyaux dans les lobules, et qu'il est plus pauvre en cellules lymphoïdes qu'au moment de la lactation ou de la sécrétion du lait de sorcière.

BERKA (1911) semble admettre dans sa description qu'à chaque lobule correspond un canal excréteur, tandis que KOLBMANN (1920), chez les Femmes adultes, admet qu'il existe une lobulation qui ne correspond pas à des glandes individualisées (cité d'après SCHULTZ, 1933).

#### B. — COMPORTEMENT DE LA MAMELLE CHEZ LA FEMME PENDANT LE CYCLE MENSTRUEL

Avec la puberté, au moment où apparaissent les variations cycliques dans la constitution et dans le fonctionnement de la zone génitale, la glande mammaire de la jeune fille présente des modifications de structure en relations étroites avec les changements périodiques de la gonade.

##### *a) Données historiques.*

C'est un fait bien connu depuis longtemps que très souvent chez les Femmes, à la puberté, la mamelle devient tendue, douloureuse et se tuméfie au moment de la menstruation. Mais ce n'est qu'en 1911 qu'ANCEL et BOUIN, confirmés par FRANK et UNGER, ont déterminé expérimentalement la cause de ces phénomènes, en montrant que les modifications mammaires (congestion et division active de ses cellules) sont sous la dépendance du corps jaune.

Les observations de O'DONOGUHE (1911-1913), chez les Marsupiaux (*Dasyurus viverrinus* GEOFFR.) ont montré les corrélations qui existent aussi entre l'intensité du développement du corps jaune et l'accroissement de la mamelle.

Chez la Femme, LANGER (1851) avait déjà observé, à l'autopsie d'une jeune fille, que les conduits excré-

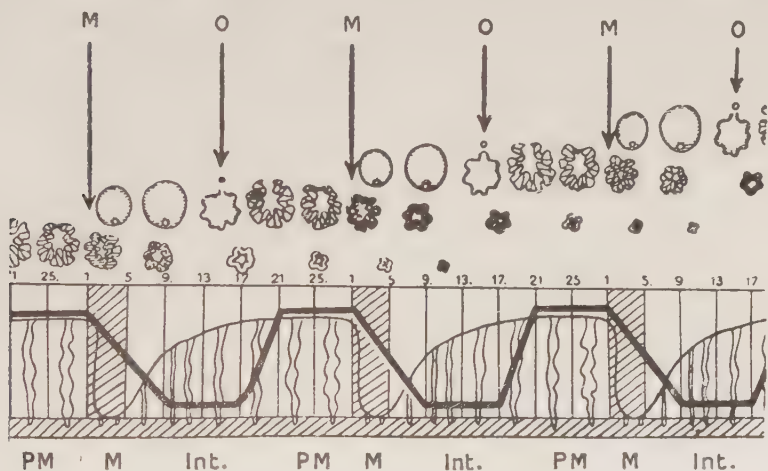


FIG. VIII. — Schéma de Rosenberg superposant les variations menstruelles de la glande mammaire — en traits noirs forts — au schéma de Schröder relatif aux modifications cycliques de la muqueuse utérine caractérisées par les variations de structure des glandes en tube. M=mort de l'œuf; O=ovulation; PM=préménstruum; M=menstruation; I=intervalle.

teurs sont plus développés. HALBAN (1905) avait indiqué que cette hypertrophie mammaire n'est pas une simple congestion, mais qu'elle s'accompagne de modifications du tissu glandulaire, ce qui permet d'expliquer la sécrétion colostrale observée parfois pendant les règles.



SCHIL (1912) a précisé qu'à la périphérie de la glande, au moment des menstrues, on voit se former des grains, moins nombreux qu'au moment de la grossesse ; et dans les alvéoles dilatés il trouve « un plasma peu abondant et granuleux ».

ROSENBERG (1922) a cherché à établir qu'au cours de l'œstrus, la mamelle présente des modifications de même ordre que celles qui caractérisent son évolution gravidique, à savoir : 1° une néo-formation de conduits galactophores aboutissant à la différenciation de leurs extrémités en vésicules sécrétantes revêtues d'un épithélium simple (abstraction faite des cellules myoépithéliales en panier de Boll) ; 2° des transformations de la trame conjonctive, qui s'ordonne en une zone délicate et riche en cellules autour des ramifications de l'arbre galactophore formant avec elles des *champs glandulaires* que séparent les travées plus fibreuses du *tissu conjonctif de soutien*.

Ces modifications s'effectuent suivant un rythme nettement défini, en parallélisme étroit avec celle que l'évolution du follicule de de Graaf imprime à la muqueuse utérine, ce qui amène ROSENBERG (1922) à tracer des transformations cycliques de la mamelle, une courbe superposable à celle que SCHRÖDER a établie pour celles de la muqueuse utérine (fig. VIII). C'est ainsi que ROSENBERG distingue 4 périodes au cours de ce cycle mammaire, et il les schématise de la façon suivante :

1° PÉRIODE PRÉMENSTRUELLE. — C'est pendant une huitaine de jours qui précèdent les règles que se fait

la *prolifération des conduits glandulaires* dont les terminaisons se renflent en vésicules à épithélium sécrétant unistratifié. Tout autour se constitue l'atmosphère conjonctive lâche, riche en cellules et en vaisseaux sanguins, qui entoure les conduits (*manteau de Berka*). Elle différencie nettement et individualise les champs glandulaires au sein du tissu fibreux. Ainsi se constituerait, selon ROSENBERG, une « hypertrophie mammaire prégravidique » qui n'est autre chose, somme toute, que le début des modifications gravidiques, quand il y a conception.

2° PÉRIODE MENSTRUELLE. — Elle marque l'arrêt de ce processus néo-formateur et survient au moment où, en l'absence de conception, se produit l'avortement ovulaire qui déclenche l'hémorragie utérine de la menstruation.

Au cours de cette période qui dure environ 5 jours (pendant les règles), l'hypertrophie mammaire régresse ; une sécrétion aqueuse ou lactescente, parfois même lactéc, apparaît au mamelon (cas de SCANZONI et de GAUTHIER, cités d'après ROSENBERG).

Les vésicules terminales disparaissent, leurs lumières sont encombrées de détritits cellulaires, parmi lesquels des gouttes de graisse, provenant selon ROSENBERG de la dégénération des cellules sécrétantes, ce qui expliquerait l'élaboration d'une sorte de colostrum.

Le tissu conjonctif du manteau s'atrophie, s'appauvrit en cellules et les limites des champs glandulaires deviennent imprécises.

3° PÉRIODE POSTMENSTRUELLE. — C'est la continua-

tion de ce processus pendant 4 à 5 jours. Elle marque une étape intermédiaire entre le menstrum et la période suivante. Les champs glandulaires sont en voie de régression. L'arborisation glandulaire terminale disparaît progressivement et, à part quelques nids de petits conduits, il ne reste bientôt plus que des galactophores gros ou moyens. La trame conjonctive lâche devient de plus en plus dense, et se transforme en stroma fibreux.

4° L'INTERVALLE est caractérisé par la disparition complète de tous les conduits glandulaires néoformés au prémenstruum et il ne reste plus, dans le stroma fibroïde, que des galactophores grands ou moyens très espacés les uns des autres. De sorte que la glande mammaire « revient à l'état où elle était au début de la puberté ».

Les travaux de ROSENBERG ont suscité de nombreuses recherches dont la plupart, il faut bien le reconnaître, ne confirment que partiellement ses résultats; certains les infirment.

LOESCHKE (1925) retrouve un cycle menstruel comparable à celui de ROSENBERG dans les glandes apocrines, sorte de glandes sudoripares plus ou moins intriquées dans les lobules mammaires.

C'est sur des biopsies prélevées dans des mamelles saines, chez des Femmes soignées pour affections gynécologiques, que POLANO (1924) a poursuivi ses recherches de vérification. Dans un certain nombre de cas seulement, il retrouve un cycle conforme à la description de ROSENBERG. Mais il relève l'existence de nombreuses variations individuelles, surtout en ce

qui concerne les phénomènes de régression, au moment de l'intervalle. Et il conclut qu'il est souvent difficile de définir un cycle mammaire, et qu'en tout cas il est loin d'offrir la régularité des modifications cycliques de la muqueuse utérine.

SEBENING (1925), sur 12 glandes prélevées dans les parties saines de mamelles opérées pour fibro-adénomes localisés, n'a pu confirmer la régression, telle que l'a décrite ROSENBERG. De même, BERBERICH et JAFFÉ (1925) n'arrivent pas à déceler la disparition complète des lobules au cours de l'intervalle ; mais ils retrouvent les phénomènes d'édification glandulaire du début du cycle, ainsi que ceux de régression qui font suite.

MAX ERNST (1925) confirme en général les résultats de ROSENBERG et décrit pendant la période menstruelle des phénomènes de multiplication cellulaire ; mais lui aussi ne peut vérifier l'effacement total des champs glandulaires pendant l'intervalle.

LITTEN (1926) n'a pu retrouver que dans 3 cas sur 16 observations le cycle mammaire tel que l'a tracé ROSENBERG. Il rapporte à un processus de sécrétion la genèse de granulations graisseuses que cet auteur rattachait aux dégénérescences préludant à la disparition des acini néoformés au cours du prémenstruum.

LUCHSINGER y CENTANO (1927) retrouve dans la mamelle de la Femme un cycle menstruel qui « en gros » se superpose à celui de ROSENBERG. Au début du prémenstruum, il signale un bourgeonnement des galactophores qui rappelle celui du début de la gra-

vidité. Ce processus aboutit à la production d'acini, dont les cellules élaborent un produit dans lequel il trouve quelques gouttes de graisse. Le conjonctif du manteau qui les environne présente un certain degré d'œdème, moins marqué que celui décrit par DIECKMANN (1925). C'est pendant le menstruum, suivant LUCHSINGER Y CENTANO, au moment où les bourgeons épithéliaux sécrètent et sont distendus par les produits qu'ils élaborent, que l'infiltration des cellules migratrices devient le plus dense. A la fin de cette période s'amorce le processus de régression qui s'accroît au cours du post-menstruum. A ce stade, la vitrée des canaux qui était primitivement mince et fibrillaire s'épaissit et prend un aspect hyalin. Elle est elle-même revêtue par les faisceaux conjonctifs de la trame du manteau. C'est ce processus qui a été pris à tort pour une « fonte de la trame ».

Dans l'*intervalle*, il ne reste plus que des conduits galactophores et des vestiges des substances hyalinisées qui disparaissent lentement. Les modifications cycliques ne se développent pas de façon régulière et uniforme dans les divers lobules. Les différences s'accroissent au voisinage de la ménopause, mais l'âge n'influe en rien sur l'amplitude du bourgeonnement. Après la ménopause, les variations cycliques de la mamelle continuent ce qui semble indiquer que des glandes peuvent suppléer l'ovaire devenu inactif.

Un certain nombre d'auteurs ont apporté des résultats qui sont franchement opposés à ceux de ROSENBERG. Le premier en date est DIECKMANN (1925). Il trouve dans les données fournies par le développe-

ment de la mamelle des arguments contre le cycle tel que le comprend ROSENBERG. Les conduits galactophores, jusque vers l'âge de 19 ans, se ramifient dans une masse conjonctive banale et de structure homogène : c'est le stade du « lobulus tubularis immaturus ». A partir de la puberté, jusqu'à la vingt et unième année, le tissu conjonctif se différencie nettement autour des conduits, dans le *manteau*, en une gaine conjonctive lâche, au sein de laquelle ils se ramifient : c'est le « lobulus tubularis maturus », encore dépourvu de *vésicules terminales* (Endbläschen), c'est-à-dire d'*acini sécréteurs*. Ceux-ci n'apparaissent que dans la mamelle de la Femme gravide. C'est seulement alors que la glande réalise son développement complet et que l'on peut qualifier le lobule de « lobulus alveolaris sive lactans ». Avant les règles, la mamelle ne dépasse pas le stade du « lobulus tubularis maturus » ; *il n'y a pas de vésicules*. Ce que ROSENBERG décrit comme des lobules en régression ne sont que des « lobules immatures » persistant après la puberté, jusqu'à la dixième année, parfois davantage.

D'après DIECKMANN, ce que ROSENBERG aurait pris pour un processus de bourgeonnement et d'accroissement des galactophores, ne serait que le simple gonflement de ces conduits, coïncidant avec l'œdème du lobule, dans les jours qui précèdent les règles. Les modifications cycliques de la mamelle sont un fait indéniable pour DIECKMANN, mais c'est le conjonctif qui en fait les frais. Pendant la période menstruelle, les mailles de la trame conjonctive du *manteau* sont



distendues par une sérosité abondante et cet œdème, enrichi d'une infiltration lympho-plasmocytaire abondante, s'accroît progressivement jusqu'au menstruum où il commence à se résorber, tandis que les fibres de la trame se condensent et que le tissu du manteau devient de plus en plus semblable au tissu de soutien ; en même temps, les vitrées glandulaires s'épaississent et deviennent hyalines. Cette sclérose s'accroît pendant le post-menstruum et ce tissu devient de plus en plus pauvre en cellules (fibroblastes et cellules migratrices). Au cours de l'intervalle, les fibres collagènes et les vitrées hyalinisées subissent une sorte de fonte, puis se résorbent, de telle sorte qu'à la fin de cette période, la trame du lobule redevenue délicate est adaptée à subir la distension œdémateuse qui va se développer à nouveau au cours du pré-menstruum. Une abondante infiltration de cellules migratrices se manifeste alors au sein de l'œdème. Cette trame subit ensuite une sorte de fonte (*Entquellung*), à laquelle fait suite un œdème intense qui distend largement les mailles de la trame délicate du champ glandulaire au moment du pré-menstruum. Cet œdème détermine un gonflement et une vacuolisation marquée des cellules de la couche basale (myoépithéliale) des conduits glandulaires. Tout ceci se réduit en somme, suivant SCHULTZ (1933) à des variations cycliques de gonflement du stroma lobulaire.

DIETRICH (1925) confirme les résultats de DIECKMANN et s'associe à ses critiques de la théorie de ROSENBERG.

Il en est de même de Moskowicz (1926). Pour lui aussi, on doit rapporter aux modifications de la trame vasculo-conjonctive les variations mammaires dépendant de l'œstrus. Les diverses phases ne sont pas également réparties dans toute la glande. L'œdème du stade prémenstruel détermine des changements de forme des conduits qui s'élargissent, mais il n'y a pas de néoformation épithéliale. Pendant la phase menstruelle, l'infiltration cellulaire du conjonctif qui a débuté au stade précédent, s'intensifie à mesure que l'hyperémie s'accroît. A ce moment les cavités glandulaires sont distendues par une sorte de magma formé d'un réseau de fibrine dont les mailles renferment des cellules épithéliales ou migratrices plus ou moins intactes, des globules rouges et de très fines gouttes de graisse. Pendant le *pots-menstruum*, la trame du lobule devient plus dense et cette sclérose s'accroît pendant tout l'intervalle. La portée de ces observations est singulièrement réduite du fait qu'il a examiné des parties soi-disant saines de mamelles amputées pour cancer. Il est alors difficile, dans ces processus de sclérose, d'établir exactement quelle est la part du cycle et celle de la réaction péri-cancéreuse.

KÜCKENS (1929), sur un matériel très abondant de l'Institut pathologique de Versé (350 examens de glandes provenant de biopsies, amputations ou autopsies) a entrepris un nouveau travail de contrôle sur les résultats précédemment acquis, en ce qui concerne les variations cycliques de la mamelle. Pendant l'intervalle, le processus régressif n'est pas aussi

régulièrement réparti que le décrit ROSENBERG. D'ailleurs, chez les Femmes normales, en période de maturité sexuelle, on trouve toujours des lobules en régression plus ou moins avancée ; mais il n'y a pas de phénomène de désagrégation cellulaire. On ne voit pas de produits de désintégration en voie d'élimination. Du reste, l'épithélium ne participe que secondairement au processus d'hypertrophie périodique de la glande. Son rôle se borne à fournir « une légère sécrétion ». Quant aux régressions épithéliales du genre de celles que décrit ROSENBERG, on n'en rencontre qu'au bout de plusieurs mois d'aménorrhée (dans la tuberculose pulmonaire). Les modifications cycliques de la mamelle sont d'ordre vasculo-conjonctif, avec alternatives d'œdème lobulaire et de condensations variables du stroma, si tant est qu'on puisse encore causer de ce « *cycle* », puisque, d'après KÜCKENS, on n'aurait pas encore démontré anatomiquement que la mamelle dépend du corps jaune de l'ovaire.

Le point de vue de KÜCKENS est un peu excessif, semble-t-il. SCHULTZ (1933), qui a fait une mise au point très documentée de cette question dans le « Traité d'anatomie pathologique de HENKE et LUBARSCH », pense qu'on ne saurait mettre en doute qu'il existe des modifications cycliques de la structure de la mamelle en connexion avec l'évolution de l'ovaire. C'est d'ailleurs un fait bien connu en clinique, que ces transformations se traduisent périodiquement par certains symptômes (sensation de tension, tuméfaction, quelquefois légère sécrétion plus ou moins « lactiforme »). J'ajoute que la preuve expérimentale en

a été fournie par ANCEL et BOUIN (1911), et que leurs expériences ont été maintes fois confirmées. Histologiquement, chez la Femme, d'après SCHULTZ (1933), au prémenstruum, on trouve les lobules glandulaires grands avec des conduits à lumière élargie et un stroma lobulaire à structure lâche. Au cours du menstruum, les épithéliums « se resserrent » étroitement et la vitrée s'épaissit et s'homogénise. La trame conjonctive intralobulaire se distingue mal à ce moment du stroma fibreux interlobulaire. Ces processus de régression atteignent leur maximum au cours de l'intervalle, à la fin duquel la structure des lobules revient progressivement à ce qu'elle était au moment du prémenstruum.

G. PALLOT (1935) vient de consacrer une étude importante à l'histophysiologie de la mamelle pendant le prémenstruum. D'après elle, le développement de la mamelle porte à ce moment-là à la fois sur les conduits glandulaires et sur la trame conjonctive des lobules où ils sont plongés.

Au niveau des conduits galactophores elle constate une augmentation notable de l'épaisseur de la paroi épithéliale qui de 5 à 10  $\mu$  passe à 30  $\mu$  avant la menstruation. Les réactions sont différentes dans les cellules épithéliales prismatiques et dans les cellules myo-épithéliales sous-jacentes.

Dans des *cellules prismatiques* elles se manifestent: 1° par une augmentation considérable de l'épaisseur de leur paroi épithéliale qui atteint alors 20 à 30  $\mu$ , alors qu'elle était de 5 à 10  $\mu$  pendant l'intervalle; 2° par une *prolifération* de ces cellules épithéliales,

et, comme il n'y a pour ainsi dire pas de mitoses, G. PALLOT la rapporte à un processus d'amitose, ayant observé « que des images de clivage sont alors fréquentes au niveau d'éléments morphologiquement comparables » ; 3° par des *phénomènes sécrétoires* indiscutables d'après les changements observés à ce moment dans les cellules glandulaires de la paroi des acini. Celles-ci ont un noyau basal, très clair, avec 2 ou 3 gros nucléoles ; leur cytoplasme finement granuleux renferme des granulations fuchsinophiles et quelques petites vacuoles, ne renfermant ni graisses, ni lipoïdes. Il est muni dans sa partie apicale de longs chondriocontes longitudinaux et réguliers. Certaines cellules présenteraient des phénomènes de « décapitation » au niveau de leur pôle apical en bordure de la lumière. Cette activité sécrétoire n'aboutit pas à l'élaboration de graisses et se traduit histologiquement par « un certain degré de sécrétion colostrale ».

Quant aux cellules basales myo-épithéliales, primitivement de forme aplatie, elles apparaissent à la fin du prémenstruum globuleuses et distendues par du liquide plasmatique. Lors de la desquamation épithéliale la rupture se fait entre les deux assises cellulaires ; les myoépithéliales restent adhérentes par leur sole sidérophile à la vitrée, tandis que l'assise glandulaire cylindrique desquame dans la cavité du tube.

Les modifications de la trame conjonctive consistent en un œdème strictement lobulaire, tandis que les phénomènes de vaso-dilatation dépassent le lo-

bule. Il y a de plus une infiltration cellulaire où l'on trouve des leucocytes (éosinophiles), des lymphocytes et des histiocytes. Ces éléments font défaut pendant l'intervalle.

A la fin de la période prémenstruelle, G. PALLOT trouve une sécrétion colostrale légère dans les alvéoles et dans les conduits. Parmi ces éléments, elle distingue « de volumineuses cellules lipopexiques » qu'elle identifie à des corpuscules du colostrum. Comme il n'y a aucune trace d'élaboration de graisses dans les cellules épithéliales des parois glandulaires, elle admet que ces corps lipopexiques viennent des espaces conjonctifs, traversent les parois épithéliales et parviennent finalement dans la lumière des tubes, réalisant ainsi une sécrétion colostrale sans intervention de l'épithélium. Ce processus de transfert de matériel grasseux par de volumineux éléments lipopexiques démontre l'origine conjonctive de corpuscules du colostrum pendant le prémenstruum.

L'étude histologique de la mamelle pendant la période prémenstruelle montre de plus, d'après G. PALLOT, que ces processus de croissance et de fonctionnement réduits sont limités à certaines parties de la glande. Ceci pose la question de la diversité des réactions locales et montre l'opposition qui existe entre la réaction prémenstruelle et celle de la lactation, qui est uniforme dans toute l'étendue de la glande mammaire.

#### *b) Modifications histologiques de la glande.*

En présence des incertitudes qui règnent encore



sur les changements qu'impose à la structure histologique de la glande mammaire le cycle ovarien, j'ai cherché à me rendre compte, par moi-même, de l'exactitude des faits qui avaient été avancés par les auteurs pour soutenir leurs théories. J'ai pu me procurer un certain nombre de glandes mammaires, une dizaine environ, prélevées au cours d'opérations pour tumeurs bénignes ou dans de bonnes conditions d'autopsies (moins de 3 heures après la mort) et pour 6 desquelles je connaissais exactement la date des dernières règles du sujet (1 au prémenstruum ; 1 à la fin du menstruum ; 1 au début de l'intervalle ; 2 à la fin de l'intervalle ; 1 en période d'aménorrhée prolongée depuis des mois, chez une femme, de 26 ans, morte de tuberculose pulmonaire).

Il importe de distinguer deux phases principales au cours des transformations qu'impriment à la glande mammaire les modifications de la zone génitale : une phase de *néoformation glandulaire et de sécrétion*, qui coïncide avec la période prémenstruelle du cycle œstrien, et une phase de *régression*, dont le début est marqué par celui de la menstruation.

### I. — Poussée mammaire prémenstruelle

La période du prémenstruum comprend les 8 jours qui précèdent les règles. La glande présente en ce moment des changements dans la structure de ses conduits épithéliaux aussi bien que de son stroma conjonctif.

1° *Prolifération glandulaire et sécrétion.*

Au niveau des conduits glandulaires, conformément aux descriptions de ROSENBERG (1922), de BERBERICH et JAFFÉ (1924), de POLANO (1924), de MAX ERNST (1924), de SEBENING (1925), de LITTEN (1926), de LUCHSINGER Y CENTANO (1927), l'épithélium prolifère et donne naissance à des évaginations plus ou moins profondes, c'est-à-dire à des tubes en voie de formation. Ceux-ci se divisent et ébauchent un processus de ramification dichotomique. Ce processus se développe et se généralise s'il y a fécondation et la mamelle revêt l'aspect « gravide ». Dans le cas contraire, la prolifération s'arrête et, dès ce moment, les épithéliums entrent en régression (menstruum).

Cette néoformation postule l'existence de phénomènes de prolifération cellulaire. Il se fait, ainsi que l'a constaté G. PALLOT (1935), **exclusivement, ou à peu près**, par voie de division directe. J'ai pu discerner à ce stade de nombreuses figures de clivages nucléaires, qui n'ont rien de commun avec des phénomènes de plissements de la membrane consécutifs aux rattattements des noyaux par les réactifs, et en particulier par ceux que déterminent les déshydratations pour inclusion à la paraffine. J'ai vu les plus belles de ces figures sur des coupes à congélation, où les noyaux conservaient une forme ovoïde régulière, avec une ou deux encoches étroites, comme si elles résultaient d'une stricture profonde du noyau, et ces encoches sont orientées dans un plan qui est perpendiculaire à l'axe de division du nucléole, qui marque, comme on le sait, le début de l'amitose. Ce sont des images en

tout point comparables à celles que E. GRYNFELTT (1931) a signalées au cours des proliférations épithéliales de la peau et de certaines glandes, en particulier de la glande mammaire. Il en est de même des conduits où l'on relève l'existence d'une orientation indiscutable de ces amitoses, dont les plans de division sont perpendiculaires à la vitrée, de telle sorte que les cellules néoformées se juxtaposent et contribuent à l'augmentation de surface de la paroi, quand les conduits augmentent de volume. Les travaux de M. HEIDENHAIN, de JACOB, de R. COLLIN, de PATZELT, de CHARIPPER et DAWSON, de KRAUCHER, de DE WINIWARTER, de POLICARD, de M. R. et W. H. LEWIS... (que je cite d'après E. GRYNFELTT, 1935) ont réhabilité l'amitose « comme processus d'accroissement régulier de la substance vivante » (WASSERMANN, 1929) ; le cas étudié ici en est une nouvelle preuve.

L'activité épithéliale se traduit encore à ce stade par la mise en train de *phénomènes de sécrétion*.

L'augmentation de volume rappelle toutes proportions gardées, le « turgor » que j'ai signalé comme un des caractères importants de l'activité sécrétoire de la cellule mammaire, au cours de la lactation. On peut évaluer cette augmentation par la mesure de la hauteur cellulaire. J'ai trouvé que le chiffre de 20  $\mu$  était rarement dépassé. G. PALLOT a constaté que ces cellules pouvaient atteindre 30  $\mu$ .

Les noyaux qui occupent en général la partie basale de la cellule paraissent déplacés vers l'apex, comme s'ils étaient en antéropulsion (elle dépasse rarement 5  $\mu$ ).

L'activité sécrétoire se manifeste surtout par les modifications de son chondriome et de son appareil de Golgi, qui rappellent celles que l'on observe dans les cellules glandulaires en général et tout spéciale-

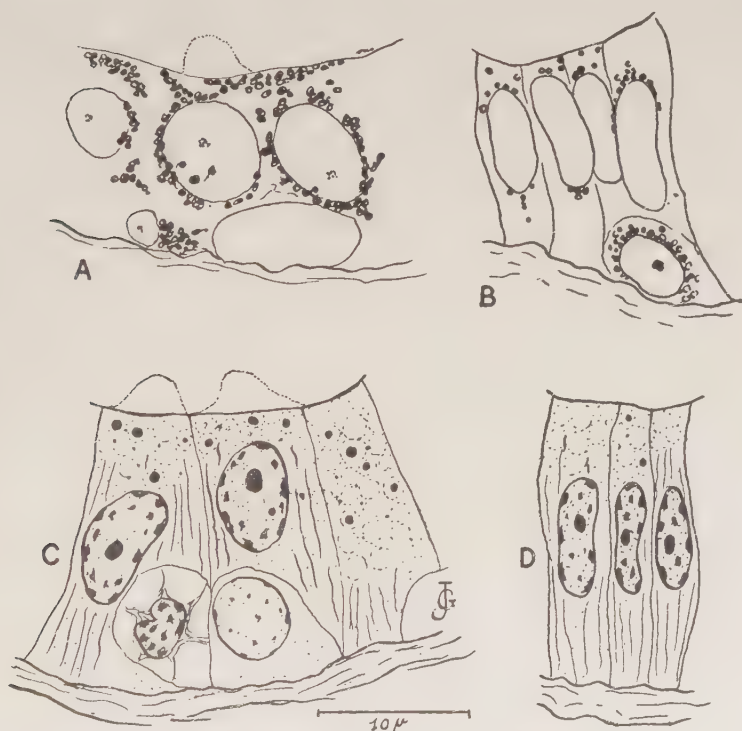


FIG. IX. — Cellules d'une vésicule mammaire au cours de la période prémenstruelle. En haut, en *a*, *b*, appareil de Golgi par la méthode de Da Fano ; en bas, en *c*, *d*, le chondriome (fixation de Tupa ; hématoxyline ferrique) chondriocotes ; grains albuminoïdes envacuolés, en noir ; en pointillé, le contour des massues super-apicales.

ment des cellules mammaires en période d'élaboration.

Le chondriome, ainsi que l'a indiqué G. PALLOT, est constitué par de longs chondriocotes, fins et ré-

guliers. Elle leur assigne une situation apicale. Dans le cas que j'ai observé ainsi qu'on le voit sur la figure IX, *c*, *d*, ils remontent bien jusqu'à ce niveau, mais c'est surtout dans la zone infranucléaire qu'ils paraissent le plus nombreux, comme dans la sécrétion lactée.

L'appareil de Golgi (révélé par la méthode de Da Fano) est formé de dictyosomes irrégulièrement arrondis, parfois annulaires, se groupant en diplocoques ou en chaînettes courtes (rarement en réseau). Il paraît, au contraire, plus développé dans la zone apicale ; comme toujours, il est surtout périnucléaire, et quand il est très réduit on ne trouve de vésicules golgiennes qu'à un des pôles du noyau (le plus souvent apical), quelquefois aux deux (fig. IX, *b*). Plus développé, il se répand au loin dans le cytoplasme et en particulier dans sa partie supranucléaire (fig. IX, *a*).

Mais il y a plus. L'existence de produits élaborés dans le cytoplasme sont les témoins de son activité glandulaire effective. Comme G. PALLOT, j'ai pu constater l'existence de petites vacuoles, souvent vides, mais pouvant contenir aussi des granulations qui sont plus grosses que les mitochondries, mais se colorent comme elles. Ces dernières occupent les travées cytoplasmiques intervacuolaires. Quant à ces granulations plus grosses, par analogie à ce que les auteurs ont décrit dans les cellules mammaires en lactation, on pourrait les interpréter comme des plastes. Ils représenteraient ici les ébauches de ces grains albuminoïdes que l'on trouve parfois envacuolés et

qui correspondent vraisemblablement aux granulations fuchsinophiles de G. PALLOT. Quoi qu'il en soit, de l'origine de ces granulations, elles représentent, dans cette sécrétion en miniature, les boules albuminoïdes des périodes de grande activité sécrétoire de la cellule mammaire.

La comparaison peut être poussée encore plus loin, car pendant le prémenstruum, la cellule mammaire élabore des *massues albuminoïdes super-apicales* (fig. IX, c) aux dépens d'une substance qui dialyse à travers la membrane apicale et s'accumule au-dessus d'elle sous forme de cônes ou de massues. Leur extrémité renflée se détache et va former des sphérules acidophiles que l'on voit dans la lumière et qui vont s'agglutiner au coagulum albumineux formé par les substances élaborées par la glande mammaire pendant cette période. Ce sont les mutilations des massues superapicales et l'aspect effiloché qui en résulte qui ont été interprétées (G. PALLOT) comme des phénomènes de décapitation cellulaire. Dans les cas étudiés ici, je n'en ai jamais vu et il ne pouvait y en avoir parce que l'apex de ces cellules ne se différencie jamais en « dômes », tels que les définit R. HEIDENHAIN (1880). Le plus souvent, il est plat, ou très légèrement bombé, et toujours limité vers la lumière par une membrane cuticulaire qui le sépare des sécrétions super-apicales.

Dans les cas que j'ai observés, il n'y avait pas la moindre goutte de graisse dans le cytoplasme de ces cellules, et ceci concorde avec les observations de G. PALLOT.



On peut donc dire qu'au cours de la période prémenstruelle la mamelle n'élabore parfois que des substances protidiques, représentées par les *granulations albuminoïdes* intracytoplasmiques et les *masses superapicales*. C'est seulement sous cette forme que j'ai vu se traduire l'activité sécrétrice de la cellule épithéliale mammaire au cours du prémenstruum. Ce phénomène représente donc une activation de la *sécrétion fondamentale mammaire* qui se manifeste dans les conduits galactophores, dès les premières phases du développement ontogénique de l'organe. Il est possible qu'il y ait des variations individuelles, peut-être d'ordre endocrinien, et que dans certains cas ces vésicules élaborent aussi de la graisse, comme l'ont indiqué LITTEN (1926), LUCHSINGER Y CENTANO (1927) chez la Femme. Le fait a d'ailleurs été signalé par SCHIL (1912) dans les néoformations glandulaires de la mamelle chez la Lapine, dès le début du rut.

Il est bien entendu que ces phénomènes sécrétoires n'intéressent que l'assise épithéliale superficielle, cubique ou prismatique des bourgeons terminaux.

Les cellules de la couche profonde réagissent de façon toute différente. On sait que dans les acini mammaires arrivés au terme de leur développement, elles cessent de former une couche continue, s'étirent et forment un réseau de cellules myoépithéliales à larges mailles « en paniers » (LACROIX, BENDA). D'après DIECKMANN (1925), autour des bourgeons terminaux du prémenstruum, elles ne seraient pas différenciées et représentent une simple assise de cellu-

les basilaires. C'est possible, mais en tout cas elles ne forment pas toujours une couche continue à ce stade de l'évolution mammaire.

Ainsi que l'ont vu DIECKMANN et G. PALLOT, ces cellules, à la fin de la période prémenstruelle, apparaissent globuleuses, arrondies et distendues par un liquide plasmatique. Ce n'est pas sous cet aspect que je les ai rencontrées sur la glande qui fait l'objet de cette étude, vers le milieu du prémenstruum. Effectivement, elles apparaissent parfois globuleuses et claires. Quand on les examine attentivement, on les voit souvent sous forme d'éléments aplatis à cytoplasme finement granuleux et muni d'un noyau vésiculeux, finement chromatique, dont le nucléole plasmatique est très net. Parfois ces éléments se gonflent, s'arrondissent, deviennent plus clairs et leur noyau présente des signes indiscutables de division directe (margination de la chromatine, encoches, sillons de la membrane orientés par rapport aux axes de divisions, etc.).

Il faut distinguer ces cellules gonflées, des éléments vacuolisés qu'on rencontre fréquemment à côté d'elles, au prémenstruum, entre la vitrée et les cellules sécrétantes et qui ne sont autre chose que des cellules lymphocytiiformes (des monocytes au sens de BLOOM, 1928) qui pénètrent dans la paroi épithéliale des alvéoles par diapédèse à travers la vitrée. Ils sont reconnaissables à leur noyau très foncé, massif, dont le dispositif chromatique ne peut être analysé que lorsqu'ils sont un peu gonflés : il apparaît alors avec une disposition « en damier », comme dans les plasm-

cytes. Ce sont ces éléments qui se gonflent, dont le cytoplasme, homogène et faiblement acidophile, se creuse d'énormes vacuoles. J'ai pu contrôler l'existence de phénomènes de même ordre sur la mamelle d'une jeune fille de 17 ans, qui avait succombé à la suite de brûlures étendues de la région lombaire et qui, d'après la constitution histologique de la mamelle, paraissait être à un stade avancé du menstruum. J'ai retrouvé encore des éléments lymphocytiformes plus ou moins gonflés, mais beaucoup plus de cellules basillaires vacuolisées de telle sorte que l'aspect de cette pièce se rapprochait beaucoup plus de celui que décrit G. PALLOT, au début du menstruum. En tout cas, les faits que j'ai observés montrent bien que les modifications signalées ci-dessus ne sauraient être mises sur le compte de la fibro-adénomatose qui avait justifié l'ablation de la glande d'où provient la préparation reproduite dans la figure 24.

## 2° *Stroma conjonctif.*

Inutile d'insister sur un fait, sur lequel tous les auteurs sont à peu près d'accord. C'est que le tissu conjonctif de la glande est l'objet de modifications fort nettes pendant le prémenstruum. Il est le siège d'un œdème strictement localisé au manteau des lobules qu'il individualise bien vis-à-vis des travées fibreuses du tissu conjonctif interlobulaire (fig. 24). C'est ce qui ressort nettement des descriptions de ROSENBERG, de POLANO, de LUCHSINGER Y CENTANO, de DIECKMANN, de MOSKOWICZ, de KÜCKENS, de G. PALLOT... Les coupes des lobules dessinent alors des

« champs glandulaires » fort nets, dont la trame collagène délicate a ses mailles largement distendues par la sérosité. On y voit de nombreux vaisseaux capillaires sanguins, fortement congestionnés à ce stade.

Cette trame est riche en cellules. Les fibroblastes, apparaissent nombreux et bien développés. Mais ce sont les cellules migratrices qui attirent surtout l'attention car c'est bien dès le prémenstruum, ainsi que l'indiquent LUCHSINGER Y CENTANO, DIECKMANN, MOSZKOWICZ, G. PALLOT... que se produit cette *infiltration leucocytaire*.

Dans le cas que je rapporte ici il y avait peu de leucocytes à noyaux polymorphes (quelques neutrophiles, de rares éosinophiles): c'étaient presque exclusivement des formes monocytaires, c'est-à-dire des cellules *lymphocytiformes* à noyau très chromatique et à cytoplasme très réduit, des *monocytes*, tels que les définit BLOOM (1928) à cytoplasme plus important qui représentent des formes de transition entre les précédentes et les plasmocytes et les histiocytes, ces derniers étant les plus nombreux après les formes du type lymphocytaire.

C'est sous la forme monocyttaire, la plus mobile, que ces éléments mésenchymateux circulent dans le stroma et pénètrent dans les parois épithéliales des alvéoles sécrétantes où elles se transforment en cellules vacuolaires ou en histiocytes. Elles pénètrent aussi jusque dans les cavités glandulaires où, sous la forme histiocyttaire, elles remplissent leur fonction de macrophages. Elles apparaissent donc comme les

agents destinés à assurer la résorption des produits en rétention qui s'y trouvent. Dans le cas que j'ai pu examiner je n'ai jamais rencontré de figures qui puissent m'amener à penser qu'il y a une migration de cellules lipidiques depuis les espaces péri-adipeux du conjonctif interlobulaire jusque dans les cavités sécrétantes, ainsi que l'a décrit G. PALLOT. De telle sorte que si ces histiocytes peuvent, en raison de leur contenu lipidique, faire figure de corpuscules du colostrum, on est amené à se demander s'ils ne font pas la synthèse de ces substances grasses aux dépens des albuminoïdes sécrétés par l'épithélium des alvéoles. Je n'insiste pas ici sur ce point qui sera traité dans le chapitre suivant, consacré à la sécrétion colostrale.

## II. — Régression des champs glandulaires

Je n'insisterai pas sur les modifications histologiques de la glande mammaire arrivée à la période de régression, car les phénomènes sécrétoires passent alors au second plan et c'est le processus de régression qui domine la scène et mérite d'attirer l'attention.

Cette période commence avec le menstruum et se poursuit pendant le post-menstruum et l'intervalle selon la nomenclature de ROSENBERG. Elle durerait jusqu'au dix-septième jour du cycle pendant le post-menstruum et l'intervalle, c'est-à-dire jusqu'au moment où survient la nouvelle poussée qui, du dix-septième au vingt et unième jour, toujours d'après le schéma du même auteur, va ramener la glande à

l'état de développement qui caractérise le pré-menstruum.

L'examen de quelques cas de régression mammaire au début et à la fin de l'intervalle, ainsi que l'étude de la mamelle d'une jeune fille de 26 ans morte de tuberculose pulmonaire après une aménorrhée prolongée, m'ont amené à penser qu'il était peut-être illusoire de chercher à assigner à l'évolution des lobules mammaires une durée égale à celle du cycle œstrien. POLANO (1924) avait fait remarquer que l'établissement d'un cycle tel que ROSENBERG l'avait tracé soulevait de grosses difficultés, en particulier pour y intégrer les phases régressives. C'est aussi l'opinion que soutiennent MAX ERNST (1925), SEBENING (1925), KÜCKENS (1929).

Au cours de cette période, la netteté des champs glandulaires s'efface progressivement en raison de l'atrophie des conduits épithéliaux, mais surtout des transformations du conjonctif intralobulaire (fig. 25, a).

### 1° Conduits glandulaires.

La prolifération épithéliale cesse dans les lobules néoformés au moment de « l'avortement ovulaire », qui se traduit par l'hémorragie utérine.

Dès lors, commencent à apparaître les modifications régressives des cavités glandulaires. Elles intéressent tout spécialement celles qui font partie des champs glandulaires et laissent indemnes les conduits interlobulaires ainsi que les grands canaux galactophores.



Dans les lobules, les alvéoles sécrétantes néoformées au cours du prémenstruum changent d'aspect. Leur surface, jusque-là régulière et convexe, dessine souvent une ligne plus ou moins ondulée. Elle est marquée par la vitrée, qui se plisse comme si elle était devenue trop large pour le sac épithélial qu'elle loge. En même temps, les lumières qui étaient à peu près circulaires sur les coupes transversales deviennent irrégulières, étoilées, et finissent même par s'effacer complètement, parce que les cellules épithéliales détachées de la paroi viennent se rassembler au centre de la cavité (*c, d, e*, fig. 25).

Le détachement de l'assise épithéliale sécrétante est le résultat d'un curieux processus de vacuolisation des cellules qui s'interposent entre elle et la vitrée. Ces vacuolisations qui sont un des caractères histologiques les plus nets de la régression, ont déjà frappé l'attention des auteurs. DIECKMANN (1925) l'a signalée et G. PALLOT a bien mis en lumière son rôle mécanique.

Je tiens à préciser tout d'abord que l'apparition de la plupart des vacuoles que l'on aperçoit dans la partie profonde de la paroi épithéliale, au cours du prémenstruum n'ont rien à voir avec ce processus. J'ai déjà dit qu'il s'agissait, soit de cellules migratrices à cytoplasme vacuolisé, soit de cellules basilaires claires, en amitoses. Ce sont ces dernières, proliférées, qui forment maintenant une assise continue et dont le cytoplasme se creuse d'énormes vacuoles distendues par une sérosité hyaline. Leur noyau a conservé sa forme et ses dimensions et il est toujours plus vo-

lumineux que celui des cellules migratrices. C'est ce qui permet de les distinguer, car ils sont alors en chromatolyse plus ou moins avancée et se teignent massivement, comme ceux des lymphocytes.

Ces cellules vacuolisées, en se juxtaposant, forment de longs espaces clairs qui s'interposent entre les cellules prismatiques de la couche superficielle et la vitrée. Quelquefois, cet espace règne sur tout le pourtour du conduit et les cellules épithéliales apparaissent comme un tube concentrique à la vitrée donnant l'impression d'être détachées de cette dernière.

Arrivées à ce stade, les cellules superficielles ont un cytoplasme finement spongieux assez colorable, sans affinités bien précises. Les granules albuminoïdes deviennent rares ; mais les massues super-apicales sont encore très nombreuses et se développent surtout dans les points où manquent les cellules profondes, ou bien dans les points où elles ne se vacuolisent pas, en somme, là où les cellules sécrétantes ont conservé des connexions à peu près normales avec la vitrée et le conjonctif.

Cette élaboration des massues se ralentit quand les cellules superficielles prennent une forme aplatie et s'atrophient. Les massues déjà formées persistent, toujours fixées à la surface de la membrane apicale. On les voit alors se vacuoliser de plus en plus, au point de ressembler parfois à des petits cônes creux à paroi très mince et distendus par du liquide.

Il semble qu'à un moment donné, les cellules basilaires vacuolisées, à force de se gonfler, finissent par éclater. Elles sont arrivées au terme de leur dégéné-

rescence hydropique. Leur noyau est alors le plus souvent en chromatolyse profonde, et contracté, d'allure pycnotique. Cette déhiscence des cellules basillaires n'est en somme, qu'une sorte de plasmorrhexie, qui libère l'assise superficielle et détermine l'effondrement de la lumière. Le processus de disjonction des deux assises épithéliales de la paroi alvéolaire, dans les cas que j'ai observés, à un stade avancé de la régression, du commencement à la fin de l'intervalle et plus tard encore dans l'aménorrhée, se fait donc suivant un mode différent de celui qu'a décrit G. PALLOT à la fin du prémenstruum. Il s'agirait alors d'après elle, d'un simple clivage séparant l'assise superficielle des cellules basillaires myoépithéliales demeurées adhérentes à la vitrée de l'alvéole. Mais à ce moment de la régression, la plupart des cellules glandulaires ont perdu toute cohésion et elles se disloquent dans la cavité glandulaire. Leur cytoplasme est alors très réduit autour de leur noyau ovoïde devenu très chromatolytique.

Les vésicules glandulaires ne sont plus alors qu'à l'état de vestiges souvent difficiles à distinguer des capillaires atrophiés en régression eux aussi. Car elles se réduisent à un amas de noyaux, serrés les uns contre les autres, autour d'une vitrée revenue sur elle-même qui les enserre. Dans certains cas, la dislocation des parois épithéliales est activée par de toutes petites hémorragies intra-alvéolaires. Elles sont rendues possibles par des déhiscences localisées de la membrane vitrée. Les capillaires sanguins plaqués contre elles se trouvent de ce fait au contact des épi-

théliums qui, à ce stade, ne constituent plus un support suffisant; d'où la rupture du petit vaisseau. C'est par cette voie que pénètrent aussi des fibroblastes. Ils édifient parfois une trame collagène qui peut perforer un petit nodule cicatriciel. Celui-ci se substitue peu à peu au groupe de cellules épithéliales collabées qui représentaient les derniers vestiges d'une vésicule sécrétante élaborée au moment d'une poussée prémenstruelle (fig. 26, 27, 29).

Perdu dans la trame fibreuse de l'organe avec laquelle il finit par se confondre, ce nodule cicatriciel marque pour un instant la place qu'occupait le bourgeon épithélial au sein de la formation conjonctive de la glande.

## 2° *Stroma conjonctif.*

C'est aux dépens de la couche du manteau de BERKA (1911), nous l'avons vu, que s'édifie la masse de tissu cellulaire lâche au sein de laquelle prolifèrent les conduits galactophores pour former le nodule.

La régression de ce tissu conjonctif, ainsi que l'a indiqué ROSENBERG, débute pendant la période menstruelle, et se traduit par l'irrégularité et l'imprécision de ses contours.

Cet affaissement de l'œdème marche de pair avec la diminution de la congestion qui se manifeste dès le menstruum et se complique plus tard, pendant l'intervalle de l'involution progressive du réseau capillaire sanguin (LUCHSINGER Y CENTANO, 1927).

Au fur et à mesure que l'œdème s'atténue, l'infiltration lympho-histiocytaire, dont l'évolution est pa-

rallèle à celle de la congestion vasculaire (Moszkowicz, 1926), décroît. Encore abondante pendant la période menstruelle (TAMAGAWA, 1925), elle devient de plus en plus discrète dans la suite, comme le signale LUCHSINGER Y CENTANO. Du reste, à ce moment-là, la trame du lobule a perdu tous les caractères de celle du tissu conjonctif lâche. Non seulement les mailles du stroma se resserrent, mais encore les tractus conjonctifs deviennent de plus en plus forts, de telle sorte que le tissu conjonctif du lobule ressemble alors au tissu interlobulaire : les champs glandulaires n'existent plus. Selon Moszkowicz, le tissu interlobulaire a envahi le lobule — formule qui fait image, mais qui n'est pas exacte, si on la prend à la lettre ; car l'état fibreux du lobule est le résultat de la transformation de sa trame et non de l'envahissement du lobule par les travées interlobulaires.

Au moment où s'opèrent ces transformations, la membrane vitrée s'épaissit. C'est à partir du post-menstruum, comme l'ont signalé DIECKMANN, MOSKOWICZ, et sa structure, qui était d'abord finement fibrillaire, devient alors hyaline.

D'après LUCHSINGER Y CENTANO, elle serait formée d'une couche interne hyaline et d'une couche externe fibrillaire dès la fin de la menstruation. Ce processus d'hyalinisation s'étendrait aussi, d'après lui, aux fibres collagènes voisines de la trame ; mais à cela se borneraient pour lui les modifications de ces éléments et il déclare n'avoir jamais observé la « dissolution » (Entquellung) décrite par DIECKMANN. Dans les cas que j'ai observés, j'ai pu noter que l'épaississement

de la vitrée, irrégulier et inconstant, s'accompagnait d'un état hyalin assez net, mais je n'ai jamais trouvé que ce processus qui s'étend aussi à certains groupes de faisceaux conjonctifs, puisse être interprété comme une sorte de « fonté généralisée » de la trame fibreuse qui aurait ainsi recouvré sa finesse primitive, ce qui la mettrait en état de subir une nouvelle poussée œdémateuse au retour du prémenstruum. En réalité, dans les cas que j'ai observés, les choses se passent différemment. Depuis la fin du menstruum jusqu'au début du prémenstruum suivant, j'ai toujours trouvé le tissu intralobulaire de plus en plus fibroïde et dans les cas où le processus se prolonge, une sorte de sclérose d'allure cicatricielle finit par se substituer aux champs glandulaires.

L'importance que les auteurs, en particulier DIECKMANN (1925), TAMAGAWA (1926), MOSZKOWICZ (1926), KÜCKENS (1929), SCHULTZ (1933) ont attaché aux processus régressifs de la trame à la fin de l'intervalle, tient à ce qu'ils admettent que ces formations glandulaires sont persistantes, qu'il n'y a ni néoformation, ni destruction de cavités sécrétantes. Les variations des champs glandulaires se borneraient pour eux à des phénomènes d'ampliation et de resserrement des cavités en connexion intime avec les états d'expansion œdémateuse intense ou de rétraction fibreuse du stroma lobulaire. D'où il résulte que lorsqu'il arrive à la fin de son cycle, le lobule serait pour ces auteurs apte à recommencer.

Bien que mes observations soient encore trop peu nombreuses pour apporter des conclusions fermes, il



me paraît qu'il en est tout autrement. Comme l'ont vu ROSENBERG (1922), POLANO (1924), BERBERICH et JAFFÉ (1925), LUCHSINGER y CENTANO, il y a indiscutablement des phénomènes de prolifération et de néoformation glandulaires pendant la période préménstruelle. Mais le processus n'est pas régulièrement étendu à toute la glande mammaire. POLANO (1924), MOSZKOWICZ (1926) l'avaient déjà signalé et G. PALLOT (1935) a bien précisé que les structures glandulaires présentaient des *variations locales de croissance* et de différenciation qui contrastent avec le développement plus uniforme et plus extensif de la mamelle à la fin de la première semaine de la gravidité. Ce qui, d'après elle, pose la question d'un facteur individuel local responsable de ces variations.

Ce n'est peut-être qu'un cas particulier de ce fait général bien connu depuis Claude BERNARD, que le travail sécrétoire d'une glande n'est fourni que par une partie de ces éléments, l'autre, en repos, étant mise en réserve. Ce qui ne résout pas d'ailleurs la question posée par G. PALLOT.

Elle a fait remarquer encore que les modifications d'œdème de la trame sont strictement lobulaires. De tout cela, il résulte qu'on peut admettre, semble-t-il, que chaque poussée prémenstruelle ne déclenche le processus de néoformation glandulaire que dans un certain nombre de lobules. De sorte que, à ne considérer que les lobules, s'il y a quelque chose de *rythmique* dans le comportement de la glande mammaire chez la Femme pubère et saine, c'est l'activation à chaque ponte ovulaire d'un certain nombre

de rameaux de l'arbre galactophore qui édifient autant de lobules glandulaires. Mais chacun d'eux ne doit pas forcément terminer son évolution à la fin de la même période œstrienne, et c'est en cela que consiste l'inexactitude du schéma de ROSENBERG. Ceci explique aussi les difficultés qu'ont éprouvés les auteurs (POLANO, MAX ERNST, SEBENING, BERBERICH et JAFFÉ), qui, comme lui, admettent la néoformation prémenstruelle des lobules, pour intégrer exactement leur régression *dans la durée du même cycle*, c'est-à-dire dans les 16 jours qui suivent la période menstruelle (post-menstruum et intervalle de ROSENBERG).

Parmi les objections que soulève DIECKMANN à cette tentative de superposer exactement le cycle mammaire à celui de la muqueuse utérine, il en est une qui vient à l'appui du point de vue que je soutiens : c'est que l'on ne voit pas, au cours du post-menstruum et de l'intervalle, les processus de résorption que déclencheraient forcément la destruction rapide d'une masse tissulaire aussi importante. La remarque de KÜCKENS plaide encore dans le même sens que l'édification, la destruction et la résorption d'un organe glandulaire en *aussi peu de temps* seraient un phénomène qui n'a d'analogue dans aucune glande du même type et qui est autrement complexe que les transformations de la muqueuse utérine, qui consiste dans la destruction toute de surface d'une couche glandulaire dont l'évacuation est facile dans la cavité de l'utérus.

Toutes ces observations viennent à l'appui des faits que je rapporte plus haut et qui tendent à démon-

trer qu'un lobule déterminé a une durée supérieure à celle du cycle au début duquel il se forme, et que son évolution se prolonge pendant un temps qu'il m'est impossible de préciser pour le moment. Il s'agit très vraisemblablement d'un processus très lent de résorption des épithéliums collabés, auxquels se substitue un nodule scléreux d'allure cicatricielle. C'est ce qui se passe en somme pour le corps jaune, dont la durée d'évolution est supérieure à celle d'un cycle œstrien et dont il ne reste plus à un moment donné que le nodule cicatriciel (*Corpus albicans*) qui marque la place qu'il occupait dans le stroma de l'ovaire.

Mais il est très probable que l'évolution des lobules mammaires formés à chaque période prémenstruelle est beaucoup plus longue. Sur des coupes totales de la mamelle d'une jeune fille de 26 ans morte aménorrhéique, j'ai trouvé des variations telles dans l'évolution des champs glandulaires que je ne puis les expliquer qu'en admettant qu'ils appartiennent à plusieurs poussées successives, échelonnées sur plusieurs mois. Dans la figure 26, on en voit dont les lumières des conduits ont des contours imprécis et des parois effondrées, le tout répandu dans une nappe de sclérose uniforme. A côté (fig. 28), on aperçoit des champs glandulaires plus récents, dont la paroi des alvéoles est encore nettement bistrifiée, et dont le conjonctif intralobulaire est réduit mais encore distinct du stroma. Par contre, dans la figure 27, l'involution des tubes est poussée beaucoup plus loin. Dans nombre d'entre eux, la lumière n'existe plus et ils sont réduits à l'état de noyaux en chromatolyse. En-

fin, dans la figure 29 (cartouche de la fig. 28), il ne reste plus que des petits amas de noyaux dégénérés, étouffés par l'hypertrophie de la membrane propre devenue exubérante. Il se peut, comme l'a écrit KÜCKENS (1929) que l'aménorrhée retarde l'involution ; mais elle ne saurait créer de telles différences de degré. On peut, du reste, sur des coupes totales de mamelles de femmes normales, non ménopausées, au voisinage de lobules glandulaires dont l'involution est encore à son début, retrouver des acini certainement beaucoup plus anciens et réduits, comme dans la figure 29, à des amas de noyaux dégénérés au sein d'un bloc cicatriciel formé par l'hypertrophie de la membrane basale.

Ces données d'ordre morphologique, sur l'évolution mammaire au cours des poussées menstruelles me paraissent concorder assez exactement avec les données actuelles de l'histophysiologie.

La néoformation d'acini pendant la période prémenstruelle met bien en valeur l'action morphogénétique des hormones ovariennes sur la glande mammaire, en particulier celle du corps jaune de la menstruation (ROSENBERG). La régression de celui-ci entraîne l'involution de celle-là.

Nombre d'expérimentateurs, depuis HERMANN et MARIANNE STEIN (que je cite d'après ROSENBERG, 1922) jusqu'au tout récent travail de G. PAILLOT (1936) qui précise les réactions tissulaires de la glande mammaire chez la Lapine vis-à-vis de la folliculine seule ou associée au corps jaune ou à la préhypophyse, ont confirmé cette donnée fondamentale. C'est le mérite

de ROSENBERG d'avoir fait ressortir l'identité, du point de vue histologique, entre les modifications formatives de la glande mammaire au prémenstruum et celles de la première semaine de la gestation. Dans ce dernier cas, toutefois, le développement est plus uniforme et plus extensif (G. PALLOT, 1935). Il y a même une ébauche de sécrétion colostrale avec production de graisses pour certains auteurs. Mais il est des cas où on peut la rapporter uniquement à la sécrétion fondamentale (protidique) de la glande mammaire.

Quand l'ovule n'est pas fécondé et que le corps jaune régresse, les néoformations épithéliales glandulaires de la mamelle subissent le même sort. L'hyperhémie généralisée de tout l'organe et la tuméfaction œdémateuse localisée principalement aux lobules néoformés s'effacent rapidement ; c'est la période de repos. Quand survient une nouvelle phase d'activité folliculaire, lors de l'œstrus qui suit, avec le retour de la congestion vasculaire, s'effectue une nouvelle poussée glandulaire génératrice de nouveaux lobules. Mais ce sont des éléments neufs, nés d'un nouveau bourgeonnement des ramifications ultimes des canaux galactophores « interlobulaires », tandis que la régression de ceux des poussées précédentes se poursuit encore jusqu'à leur résorption totale.

Ce que l'on sait de l'action des hormones folliculaires sur le parenchyme mammaire permet d'expliquer les modifications morphologiques de la glande pendant la menstruation. Mais du point de vue physiologique la question est plus complexe.

Les faits que rapporte LUCHSINGER Y CENTANO

(1927) relatifs à la persistance des modifications cycliques de la mamelle après la ménopause ou après la castration ovarienne semblent indiquer, d'après cet auteur, que l'ovaire seul n'est pas en cause, et qu'en l'absence d'ovulation il peut s'établir des « Corrélations vicariantes ». Aussi, l'ensemble des glandes endocrines peut-il être mis en cause pour expliquer les variations morphologiques de la glande mammaire en dehors de la gravidité.





## **4° SECRETION COLOSTRALE DE LA MAMELLE GRAVIDE ET DU SEVRAGE REGRESSION DE LA GLANDE**

J'aurai à examiner dans ce chapitre, les transformations subies par la glande mammaire au cours de la gravidité et les phénomènes sécrétoires dont elle est alors le siège, avant la sécrétion lactée trophocrine. Ce processus se poursuit encore au début du sevrage ; mais sa décroissance est rapide et la régression commence bientôt après l'arrêt définitif du nourrissage.

### **A. — TRANSFORMATIONS HISTOLOGIQUES DE LA GLANDE AU COURS DE LA GRAVIDITE**

Les toutes premières modifications gravidiques de la mamelle se confondent avec celles du prémenstruum. La grossesse n'en est d'ailleurs que l'épanouissement, quand l'œuf fécondé vient se greffer sur la muqueuse utérine.

La prolifération des galactophores amorcée au prémenstruum se poursuit activement, et d'après

HALBAN (1904) et ROSENBERG (1922), c'est entre la fin du deuxième mois et le début du troisième que les ramifications des galactophores ont atteint leur maximum de développement. A partir de ce moment, l'accroissement de la glande est surtout le fait de l'augmentation de volume des éléments glandulaires néoformés.

LANGER (1851) avait déjà indiqué que le développement et l'expansion des cavités glandulaires se localisaient principalement à la périphérie de l'organe. Von EGGELING (1927) fait observer que tandis que l'épanouissement de l'arborisation se fait à la périphérie sous forme de prolifération en ombelles ou en fausse ombelle, comme l'avait vu LANGER, il reste toujours au centre de la glande des bourgeons plus ou moins ramifiés, étroitement appliqués contre les conduits principaux sur lesquels ils se branchent directement. Il me semble qu'on pourrait, d'après ce que j'ai dit plus haut sur le développement irréversible des proliférations périodiques de la glande, les considérer comme une réserve de bourgeons pour les proliférations ultérieures. Il y en a sur toutes les branches extralobulaires de l'arbre galactophore.

L'extension du système canaliculaire de la glande mammaire marche de pair avec le développement du tissu conjonctif, en particulier avec la couche conjonctive délicate qui entoure les conduits, et à laquelle BERKA (1911) donne le nom de « tissu du manteau ». C'est par le bourgeonnement dichotomique des canaux dans ce conjonctif lâche que se forment les *lobules* bien individualisés au sein de cette cou-

che palléale, riche en capillaires sanguins et en cellules de la série conjonctive, c'est-à-dire : des cellules lymphocytoïdes, des polyblastes, des plasmocytes et des fibrocytes, tellement nombreux que BERKA (1911) trouve que l'aspect du manteau rappelle alors celui d'un tissu d'infiltration inflammatoire. Le tissu du manteau avec sa charpente tramulaire plus ou moins œdématiée, tranche alors avec d'autant plus de netteté sur le tissu fibreux de soutien, que la trame collagène de ce dernier, formée de faisceaux conjonctifs serrés, est plus grossière, plus pauvre en cellules et en petits vaisseaux, surtout dans la deuxième moitié de la grossesse, d'après BERKA (1911). Ce sont les coupes transversales du lobule que cet auteur appelle les *champs glandulaires*.

Au fur et à mesure que se développent ces champs glandulaires, les ramifications ultimes des galactophores se différencient en *vésicules terminales* ou *acini sécréteurs*.

Elles prennent, au cours de la gravidité, un développement colossal, qui est absolument caractéristique d'une mamelle qui se prépare à la lactation et dont toutes les formations analogues décrites au cours de la sécrétion natale (lait de sorcière) et surtout du prémenstruum ne sont que des ébauches bien incomplètes.

La *vésicule terminale* ou *acinus mammaire* (Endbläschen des auteurs allemands) possède à ce moment-là une structure tout à fait caractéristique. Ainsi que l'a montré MAZIARSKI (1902) au moyen de reconstructions très démonstratives, ce sont des *vésicu-*

*les sacciformes*, de dimensions inégales, plutôt que des acini au sens strict du mot. Elles se raccordent aux branches terminales de l'arborisation dichotomique des galactophores par un *collet* très court et plus ou moins large. Leur lumière augmente considérablement à la fin de la grossesse, non seulement du fait de l'accumulation des produits excrétés, mais surtout de l'extension que prend la paroi épithéliale du fait de la multiplication cellulaire. SAEFFTIGEN (1881) avait signalé des mitoses. COËN (1888) les a retrouvées nombreuses à la fin de la grossesse. Elles feraient défaut chez le Cobaye parce que c'est un animal à grossesses se succédant sans interruption, sans intervalle de repos, la glande conservant toujours son développement de gravidité. Si on espace expérimentalement les gestations, les mitoses apparaissent à nouveau quand la gestation reprend.

STEINHAUS (1892), confirmé par DUCLERT (1892), expliquait par l'orientation des mitoses l'expansion de la surface épithéliale, fait qui a été mis en doute par UNGER (1898) et MICHAELIS (1898) pour qui l'orientation des mitoses est quelconque. Toutefois, ARNOLD (1914) pense que les mitoses sont bien moins fréquentes qu'on ne l'a dit. En ce qui me concerne, dans 3 cas examinés (quatrième mois, sixième mois et à terme) pas plus que SCHIL (1912) à la fin du troisième mois, je n'ai point vu de mitoses. Ce qui m'amène à penser que chez la Femme, tout au moins, la multiplication cellulaire, pendant la grossesse — comme au prémenstruum — est le fait de divisions amitotiques, les seules que j'ai pu identifier en grand nom-

bre. Les mitoses sont tout à fait exceptionnelles dans les cas que j'ai examinés.

Les vésicules terminales sont bordées d'une rangée unique de cellules sécrétantes prismatiques basses ou cubiques ; et c'est à ce titre que la plupart des auteurs les désignent sous le nom de *vésicules à paroi unistratifiée*.

Ce terme n'est pas absolument exact car il existe au-dessous de ces cellules une couche, incomplète à la vérité, de *cellules basales*, qui s'interposent entre elles et la vitrée. Elles ont été vues déjà par HENLE (1839) et par LANGER (1851). BENDA (1893) a établi leur origine épithéliale et les a assimilées aux cellules contractiles des glandes salivaires.

LACROIX (1894) put démontrer qu'il s'agissait d'un dispositif contractile analogue aux paniers de Boll des glandes salivaires, et ces notions furent confirmées dans la suite par MICHAELIS (1898), VON EGGE-LING (1901), BROUHA (1905), KURU (1909), BRESSLAU (1911), ARNOLD (1914)... BERTKAU (1907), en colorant électivement leurs myofibrilles, put fournir la preuve qu'il s'agissait bien réellement de cellules myoépithéliales.

La *membrane basale* ou *limitante* a une structure fort discutée. Je ne cite que pour mémoire l'opinion des auteurs qui lui ont attribué une constitution cellulaire tels LANGER (1871), KOLESSNIKOW (1877), JAKOWSKI (1880), MOULLIN (1881), R. HEIDENHAIN (1883)... Les progrès de la technique ont fait justice de ces interprétations fausses. Elle fut classiquement considérée comme une vitrée amorphe, depuis les ob-



servations de FURSTENBERG (1869), de WINCKLER (1877), de WENDT (1877), de LACROIS (1894), de RENAUT (1897). Par contre, STICKER (1899), et BROUHA (1905) la considèrent comme une dépendance de la trame conjonctive du stroma lobulaire et lui attribuent une structure finement fibrillaire. L'arbre galactophore est formé d'un ensemble de conduits dont la topographie a été bien étudiée par REIN (1882) et sa description est restée classique.

Les vésicules se raccordent, nous l'avons vu, par un collet très court aux *conduits galactophores* (Milchgänge de REIN).

Ceux-ci ont un trajet d'abord *intralobulaire*. Leur diamètre est supérieur à celui des vésicules. Ils sont revêtus extérieurement par une membrane propre qui continue celle de ces dernières, mais qui est plus épaisse. De même les cellules myoépithéliales continuent celles des vésicules. Mais elles forment ici sur les conduits une *couche continue* d'éléments fusiformes qui se disposent en long, suivant l'axe du conduit et dont les noyaux coupés en travers ressemblent à une rangée de perles (RENAUT), en dehors des cellules épithéliales. Celles-ci en passant de la vésicule dans le conduit deviennent plus hautes, prismatiques.

Les *galactophores interlobulaires* se distinguent par leur calibre encore plus grand et par la forme plus ou moins étoilée que prend leur lumière sur les coupes transversales, à cause de plis longitudinaux (RENAUT). Ils représentent un système de conduits qui se ramifient dichotomiquement un certain nombre de fois à partir du *sinus lacté*. Leur structure est par-

tout identique et comprend toujours une membrane vitrée et un épithélium à deux couches (V. EGGELING, 1927).

Les conduits galactophores d'un même lobe se raccordent tous avec une portion élargie des conduits, le *sinus lacté*, qui n'est autre chose que l'extrémité profonde du *conduit excréteur*. Ce sinus est une sorte de poche où viennent s'accumuler pendant la grossesse les produits excrétés par la glande (SEITZ, 1924). La paroi épithéliale comprend deux rangées d'éléments, des cellules prismatiques hautes en dedans, doublées en dehors de cellules myoépithéliales longitudinales et formant une assise continue.

L'extrémité supérieure effilée du sinus correspond approximativement au plan qui passe par la base du mamelon. Elle est entourée par les nombreux éléments musculaires lisses qui peuvent déterminer son occlusion (V. EGGELING). Elle se continue par le *conduit excréteur* (Ausführungsgang) qui conserve encore la structure fondamentale des conduits lactifères, à savoir : un épithélium cubo-cylindrique à deux couches entourées d'une membrane propre (V. EGGELING) que renforce une formation conjonctive fibrillaire. C'est en définitive la formule générale adoptée par BENDA (1894), qui reconnaissait qu'il est difficile d'arriver à une formule simple, en raison des variations sur la forme des cellules et sur le nombre de leurs couches. On trouvera dans le mémoire de A. HORN (1930), consacré à l'étude de ces conduits excréteurs, un exposé complet des descriptions diverses qui en ont été données par les auteurs qui les ont décrits.

J'ai vu les deux assises cellulaires cubiques se réduire parfois à deux couches de cellules épithéliales aplaties, au moment où cesse la différenciation myo-épithéliale, au-dessous du point d'arrivée du conduit dans l'épiderme du mamelon. A ce niveau, la lumière se rétrécit légèrement et les cellules de sa paroi se raccordent avec les cellules de l'épiderme corné que traverse le conduit en s'élargissant progressivement pour aboutir au *pore lacté*. Cette dernière portion constitue l'*infundibulum*. Il n'y a que 8 à 15 pores lactifères pour 15 à 20 conduits excréteurs, parce que certains d'entre eux se fusionnent avant de venir s'aboucher dans l'*infundibulum*. Comme chacun des conduits excréteurs a la valeur d'un *conduit lobaire*, il serait inexact de dire qu'il y a autant de pores que de lobes glandulaires dans la mamelle.

Les conduits glandulaires seraient susceptibles de sécréter selon I. RICHTER (1928). Et c'est la confirmation de la loi générale, établie par M. HEIDENHAIN (1923) que les conduits excréteurs des glandes sont équipotentiels avec les cavités sécrétantes, donc aptes à sécréter comme ces derniers. Les recherches de I. RICHTER, en accord avec une observation de BERKA (1911), précisent que c'est surtout vrai pour les petits et les moyens galactophores, rarement pour les gros. Il s'agirait, d'après I. RICHTER non seulement de sécrétion de graisse, mais aussi d'une substance qu'elle ne définit pas (probablement les substances albuminoïdes).

Ainsi qu'on le verra plus loin, A. HORN (1930) précise nettement n'avoir jamais rencontré « aucune sé-

création » dans les conduits excréteurs (Ausführungsgänge) et que l'élaboration de la graisse observée par LITTEN (1926) provenait des conduits galactophores (Milchgänge).

## B. — PHENOMENES SECRETOIRES DE LA GLANDE MAMMAIRE PENDANT LA GESTATION

L'épithélium cubique qui forme le revêtement des vésicules terminales présente, au cours de la gravidité, tous les caractères d'un épithélium sécréteur tant, par les détails de structure de ses cellules, que du fait de la présence, dans leur cytoplasme, des produits qu'elles élaborent.

Les expériences classiques de BOUIN et d'ANCEL (1911) ont établi chez la Lapine, que pendant la gestation, la mamelle passe successivement par une phase de *développement*, puis par une *phase glandulaire*, et que cette dernière occupe la deuxième moitié de la gestation.

Il en est de même chez la Femme, avec cette différence que la période de développement ne dure que jusqu'au troisième mois, et qu'à partir de ce moment la mamelle entre dans la *phase de sécrétion gravidique*. Ce sont les chiffres que donne SCHIL (1912), qui reconnaît toutefois qu'il est difficile de préciser le moment où débute la phase sécrétoire. Si on veut l'établir d'après les données de la clinique et en se basant sur la montée du lait, on peut constater que l'expulsion du fœtus n'est suivie d'aucune sécrétion mammaire, si elle a lieu avant le troisième

mois ; et que ce n'est qu'à partir de ce moment que la sécrétion s'accuse sous forme d'un écoulement léger par le mamelon. Il devient par la suite de plus en plus abondant.

Du point de vue histologique, l'imprécision est encore plus grande. Cela tient d'abord à ce qu'il peut y avoir d'assez fortes variations individuelles, et surtout à ce que la question a été mal posée.

SCHULTZ (1933) en effet fait remarquer avec raison que les indices de la sécrétion remontent au commencement de la grossesse. Nous avons suffisamment insisté ci-dessus, sur les phénomènes sécrétoires du prémenstruum, qui représente en somme la première semaine des modifications gravidiques de la grossesse, pour qu'il soit inutile d'y revenir.

Je rappelle ici que les auteurs signalent l'existence, à ce moment-là, soit d'une simple sécrétion fondamentale, albuminoïde, soit d'une élaboration de sphérules graisseuses. Il règne donc pas mal d'incertitudes pour préciser le moment exact où la sécrétion gravidique débute si on ne tient compte que de la présence des lipides pour la définir.

Si l'on rapporte les modifications de la sécrétion mammaire à l'action des hormones folliculaires, on peut les faire remonter à la période prémenstruelle, puisque pour certains auteurs, il y aurait déjà des sphérules adipeuses dans les lobules mammaires néoformés (LITTEN, 1926 ; LUCHSINGER y CENTANO, 1927). Comme je l'ai déjà dit ci-dessus, ce fait n'est pas constant, d'après mes observations et celles de G. PALLOT (1935).

Les documents se rapportant au début de la gravidité ne sont pas plus précis.

C. JEFFERS (1935) a étudié la sécrétion gravidique de la mamelle au point de vue expérimental chez le Rat. La gestation dure vingt jours. Dès le deuxième jour, elle aperçoit des gouttelettes de graisses, fines et nombreuses, ce qui indique bien la précocité du processus. Mais ce n'est que du douzième au dix-neuvième jour que la sécrétion devient abondante; les gouttelettes s'accumulent alors dans la zone apicale des cellules. Celles-ci, cubiques, rectilignes ou légèrement convexes du côté de la lumière, sont toujours nettement limitées par une mince cuticule. Quelquefois, les cellules sont plus hautes, columnaires et renferment toujours des gouttelettes de graisse vers leur sommet. Dans les tout derniers jours surtout, JEFFERS remarque que les petites sphérules de graisse peuvent confluer en une grosse boule, au-dessous de la membrane apicale, prête à être expulsée. L'auteur relève bien aussi l'existence de boules de graisses dans la cavité de l'acinus, mais ne peut indiquer comment se fait l'expulsion. C'est au vingtième jour, quelques heures avant le part, que la distension cellulaire acquiert son maximum.

Chez la Femme, il n'y a pas de documents permettant de préciser le moment où la graisse apparaît dans les alvéoles au cours de la gravidité. LANGER (1851) a vu des lobules pleins de boules adipeuses au cinquième mois et BROUHA (1905) signale un processus lipogénique particulièrement actif à la fin de la grossesse. Dans la mamelle d'une Femme qui avait



avorté au quatrième mois, j'ai trouvé des cavités alvéolaires peu distendues il est vrai, mais remplies d'une grosse boule de graisse, plus souvent d'un coagulum protidique renfermant des sphérules adipeuses (fig. X). Le soudan colorait en outre des sphéru-

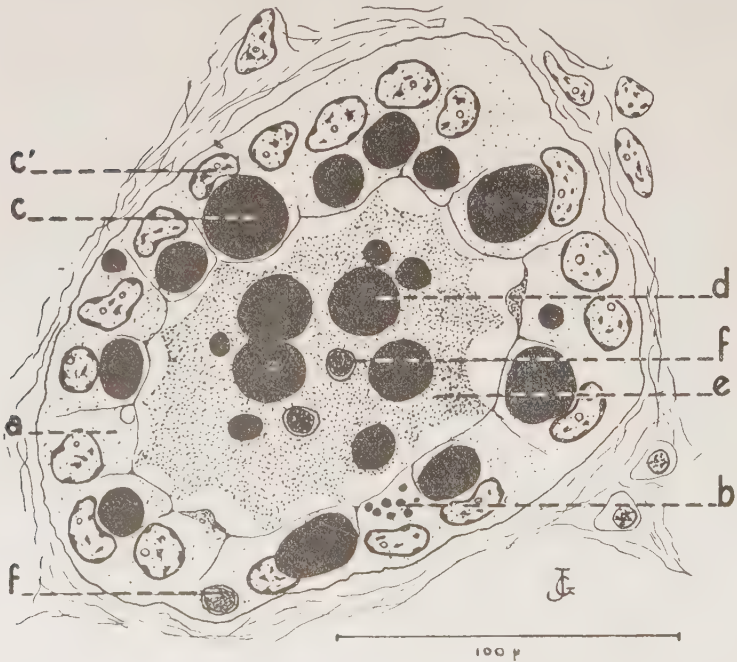


FIG. X. — Glande mammaire d'une primipare à terme, morte demi-heure après l'accouchement, sans avoir allaité. Sécrétion colostrale. Formol ; hématine, soudan. *a*, cellule au repos ; *b*, cellule avec quelques gouttelettes de graisse ; *c*, boule adipeuse soulevant la membrane apicale et refoulant la paroi nucléaire, *c'*, boule de graisse évacuée, *d*, qui est incluse dans le coagulum albuminoïde *e* ; *f*, *f'*, lymphocytes, en bas, traversant la paroi épithéliale, en haut émigré dans le produit de sécrétion.

les de dimensions variables (*b*) dans le cytoplasme des cellules, les plus fines étant, en règle générale, plus voisines de la base de la cellule. Les noyaux

avaient conservé leur structure normale : il ne pouvait donc pas être question de phénomènes de dégénérescence.

D'après KOYAMA (1928), qui a fait une étude particulièrement soignée de ces substances grasses au point de vue histochimique, il y aurait à la fin de la grossesse un mélange de graisses neutres et d'éthers de la cholestérine. Ces derniers disparaissent pendant la lactation pour réapparaître après le sevrage.

*La sécrétion albuminoïde*, elle aussi, est activée au cours de l'évolution gravidique de la mamelle ; elle se manifeste toujours par la production de fines granulations intracytoplasmiques et de massues super-apicales (*b*, fig. X ; *a*, fig. XI et fig. 7).

Les granulations intracytoplasmiques sont fines, légèrement acidophiles et difficiles à distinguer au sein du cytoplasme, fortement colorable par les méthodes de colorations courantes. Elles tranchent au contraire nettement par leur sidérophilie quand on les teint par la laque ferrique de Heindenhain après mordantage au Gough-Fulton. Sur la mamelle, fixée une heure après la mort, d'une jeune primipare de 14 ans, arrivée au terme de la grossesse et morte d'éclampsie après l'accouchement (fig. 31 et 7 et 8 de la pl. 1), elles sont particulièrement nettes. On peut considérer les plus fines d'entre elles, très sidérophiles comme des mitochondries. Les plus volumineuses, dont l'acidophilie croît avec la taille, sont déjà des granulations albuminoïdes envacuolées. Une série de formes intermédiaires par leur volume et leur colorabilité rattachent les mitochondries à ces dernières et peu-

vent en être considérées comme les *plastés* formateurs. En somme, on retrouve ici les images décrites par HOVEN (1911) et par ARNOLD (1914) dans la mamelle en lactation. Cette interprétation est d'autant plus plausible qu'on pourrait considérer le fait signalé ici comme un nouvel exemple du processus décrit par NOËL et MANGENOT (1925) dans la genèse des



FIG. XI. — Coupe de la même pièce. Formol ; hématoxyline ferrique après mordantage de Gough-Fulton. *a*, massue super-apicale, surmontant une des deux cellules chargées de mitochondries et de plastés sidérophiles.

grains protidiques du foie. Il m'est apparu ici avec plus de netteté encore que dans la sécrétion lactée : il est plus facile à suivre, les produits élaborés n'étant pas aussi abondants.

C. JEFFERS (1935) a également retrouvé que chez le Rat, pendant la gravidité, cette sécrétion albuminoïde est très abondante, et constitue ce qu'elle a appelé les « sphères pseudo-vitellines ». Comme il s'agit de grains envacuolés, il n'y a aucun doute qu'ils correspondent aux granulations albuminoïdes dont il est ici question chez la Femme.

Je les ai retrouvées également chez le Cobaye, non pendant la gestation, mais dans les jours qui suivent la suspension de l'allaitement, donc pendant une période de sécrétion colostrale. C'est donc un phénomène d'une portée générale. Ce sont ces granulations protidiques, essentiellement acidophiles, qui contribuent à former en grande partie le coagulum qui distend les alvéoles et qui agglutine les boules de graisse. Sur les pièces traitées au xylol la place occupée par ces dernières apparaît sous forme de grandes cavités arrondies ou d'encoches hémisphériques, lorsque les boules adipeuses étaient accolées à la surface du coagulum acidophile. C. JEFFERS (1935), chez le Rat en gestation, fait remarquer que les masses intra-alvéolaires se colorent comme les graisses envacuolées.

Mais ce n'est pas là la seule source des substances protidiques qui entrent dans la constitution du coagulum intra-alvéolaire. Il s'y ajoute certainement la substance, de composition très voisine, qui constitue les *massues super-apicales*. Sur les coupes elles sont parfois très abondantes dans les vésicules de la mamelle gravide en sécrétion colostrale (fig. 31 et 32).

On retrouve donc dans la mamelle pendant la phase gravidique et semble-t-il à une période très voisine du début de la gestation, une sécrétion qui, toute question de quantité mise à part, a les mêmes éléments constitutants que la sécrétion parfaite de la glande, je veux dire la sécrétion lactée trophocrine. Le processus sécrétoire est-il identique ? Les auteurs ne paraissent pas s'être occupés de la question et il

semble que leur attention s'est portée presque exclusivement sur les *corpuscules du colostrum* et sur les phénomènes de régression des produits élaborés, que la tétée n'évacue point.

Sans vouloir reprendre ici la discussion du cycle sécrétoire de la cellule mammaire, je me contenterai d'envisager successivement la phase d'élaboration et la phase d'excrétion.

Il paraît logique d'admettre que la phase d'élaboration doit être analogue à celle de la sécrétion lactée, puisque c'est la même cellule qui élabore les mêmes substances, quoi qu'en proportions différentes, ce qui explique que la composition du colostrum est différente de celle du lait. D'après les analyses récentes qui en ont été données — je citerai, d'après SCHULTZ (1933), celles de FINKELSTEIN et de HEUBNER-HOFFMANN — les différences portent surtout sur les albuminoïdes dont le taux qui est de 1,03 % dans le lait passe à 9 % dans le colostrum. De plus, tandis que la caséine domine dans le lait, ce sont les protéines coagulables (albumine et globuline) dans le colostrum.

D'après les faits que j'ai cités plus haut, j'ai pu constater que l'élaboration des grains albuminoïdes et celle des massues super-apicales se faisait dans la mamelle colostrale, comme dans la mamelle en lactation de nourrissage. Je n'ai pu obtenir d'indications précises sur l'origine de la graisse avec le matériel que j'ai eu à ma disposition, car il eût fallu appliquer les méthodes mitochondriales et golgiennes. Comme je n'ai étudié que la glande colostrale de la Femme

sur des pièces d'autopsies, bien qu'elles aient été souvent recueillies 1 heure à 3 heures après la mort, je ne pouvais songer à utiliser ces techniques. Une seule fois cependant, comme je l'ai dit plus haut, j'ai repris une mamelle de Femme que j'avais pu fixer une heure après la mort pour voir ce qu'était devenu le chondriome en employant la technique de Gough-Fulton. Cette méthode m'avait donné parfois de bons résultats sur du matériel fixé au formol neutre. J'ai obtenu les mitochondries et les plastes albuminoïdes signalés ci-dessus. J'ai cru pouvoir tenir compte de ce résultat parce que, sur du matériel favorable, C. JEFFERS, avant la parturition, n'a jamais trouvé dans la glande mammaire du Rat, que des chondriosomes granuleux ou annulaires. Il est du reste très probable que les faits observés doivent être les mêmes que dans la sécrétion lactée et j'ai montré combien, même avec un matériel cytologique irréprochable, cette question de l'origine des graisses était difficile à élucider.

Mais si je ne puis préciser le processus cytologique de l'élaboration cellulaire pendant la période colostrale, il m'est facile de faire observer combien la forme générale de la cellule est différente de celle qui caractérise la phase de sécrétion active pendant la lactation. Dans la mamelle colostrale de la Femme, à la fin de la période gravidique, il n'y a jamais de turgor cellulaire comparable à ce que l'on voit dans la lactation. D'où cette double conséquence :

1° Qu'on ne constate pas d'extension de la zone infranucléaire avec l'antéropulsion du noyau. Celui-ci



refoulé par la grosse boule de graisse apicale voisine le plus souvent avec la membrane basale.

2° Les dômes cellulaires, au sens de HEIDENHAIN font totalement défaut. On a vu plus haut qu'au moment où la cellule va sécréter, à la période d'élaboration lactée trophocrine, sa hauteur augmente notablement du fait de sa turgescence et de l'accumulation des produits élaborés, surtout de la graisse, au voisinage du pôle excréteur. La cellule primitivement cubique a pris la forme d'une pyramide, dont le sommet libre de toutes parts fait saillie dans la lumière de l'acinus, au-dessus des faces latérales de contact des cellules sécrétantes. C'est cette partie saillante qui constitue ce que les auteurs depuis HEIDENHAIN appellent les dômes, coupoles, capuchons, etc... Le dôme protoplasmique est riche en enclaves ; il renferme en outre des chondriosomes et des vésicules golgiennes, le tout circonscrit par la membrane cellulaire. Il est souvent surmonté d'une massue superapicale qui exagère la saillie qu'il forme. Or, dans la mamelle colostrale gravidique on n'observe jamais rien de pareil chez la Femme. La lumière de la vésicule est toujours limitée par la ligne continue des membranes cellulaires. Cette ligne décrit tantôt une circonférence régulière, tantôt son tracé est légèrement ondulé, quand elle est soulevée par les grosses boules de graisse qui font bomber légèrement l'apex de chaque cellule.

Ces différences entre la cellule mammaire qui élabore du colostrum et celle qui sécrète du lait tiennent en grande partie au rythme de la sécrétion, la sé-

crétion colostrale — se faisant en quelque sorte au ralenti, tandis que la sécrétion lactée prend au contraire une allure tumultueuse en raison de la quantité de produits élaborés dans un laps de temps assez court, celui de la tétée — en réponse aux excitations violentes que provoque la succion du mamelon.

C'est surtout le mode d'excrétion cellulaire qui caractérise la cellule en voie d'élaboration colostrale. La sortie de la graisse est surtout le fait de la distension qu'elle impose à la membrane cellulaire dont elle se coiffe. A un moment donné celle-ci cède sous la pression et la boule adipeuse passant au travers tombe dans la cavité de l'acinus. Il est probable que l'issue de la graisse est suivie de celle des granulations albuminoïdes qui occupent les vacuoles cytoplasmiques sous-jacentes. Il se peut que ce mouvement soit activé par les contractions du cytoplasme. Mais la distension, du fait de l'accumulation de la graisse par confluence des gouttelettes, atteint un degré tel — puisqu'elle déprime le noyau avant que la membrane cède — qu'il semble bien que l'évacuation se fasse de façon passive.

D'après ce qui précède, on voit que l'élaboration du colostrum est le fait d'une sécrétion mérocrine du genre de celle qui donne naissance aux éléments du lait, *dans l'intervalle des tétées*. Mais ici, elle se fait au ralenti, non seulement parce que la quantité des produits figurés est moindre, mais surtout parce qu'il n'y a pas cette masse de liquide, dont la dialyse à travers la cellule détermine la turgescence caractéristique de l'élaboration lactée trophocrine. Il ne

saurait donc être question d'un processus de « décapitation » puisque la « tête » manque, et que, par ailleurs, l'aspiration stimulatrice et traumatisante de la tétée fait défaut. Le colostrum n'étant pas évacué disparaît par résorption, et c'est dans le contenu des alvéoles et des conduits excréteurs que l'on doit en chercher les agents.

### C. — CONTENU DES CAVITES GLANDULAIRES

Quand on examine *sur un frottis* le liquide qui s'écoule du mamelon chez une parturiente qui n'a pas encore allaité, on ne trouve, comme éléments figurés, que des « corps granuleux » du colostrum. Ils sont plus ou moins bien conservés, de diverses tailles, et peuvent alors acquérir des dimensions gigantesques (LOURIÉ, 1901).

Si l'on examine au contraire des coupes de la glande chez des Femmes à terme et *qui n'ont pas nourri*, on est frappé de la quantité d'éléments figurés qui sont inclus dans le coagulum albumino-graisseux qui distend les parois des conduits galactophores. Dans le cas que j'ai étudié, sur des coupes totales de la mamelle fixée dans de bonnes conditions, les éléments cellulaires qui faisaient défaut ou à peu près dans les coagula des acini sécréteurs (fig. 30, 33, 34) apparaissaient au contraire fort nombreux dans les moyens et grands galactophores (fig. 35).

a) *Généralités.*

Parmi ces éléments figurés, on peut identifier :

1° Des gouttes de graisse libres analogues aux *globules du lait*.

2° Des mononucléaires de divers types : *cellules lymphocytiformes* à noyau très chromatique et à cytoplasme très réduit : *monocytes* à noyau plus grand et plus clair, avec cytoplasme plus ou moins abondant, que l'on peut considérer comme des formes de transition entre les *lymphocytes* et les *histiocytes*, nettement caractérisés, qui apparaissent ici en grand nombre. Ainsi que BERKA (1911) je n'ai point vu de leucocytes polynucléaires — plus correctement dénommés « à noyaux polymorphes » — dans le contenu glandulaire de Femme n'ayant point nourri (sauf dans les cas de mammites). Il n'en est pas de même au moment du sevrage.

3° Des *corps granuleux* ou *corpuscules de DONNÉ* (1837) encore dénommés *corpuscules du colostrum* de HENLE (1843).

4° Des cellules épithéliales desquamées.

Ces deux dernières catégories d'éléments, qui pour nombre d'auteurs auraient entre elles des liens génétiques étroits, ont donné lieu à des discussions telles qu'il faut les étudier en détails en deux chapitres distincts.

b) *Corps granuleux de DONNÉ.*

I. — **Description morphologique**

Découverts par DONNÉ en 1937, voici comment il les décrit dans son *Cours de Microscopie* (1844) :

Ce sont des « corpuscules particuliers, qui n'ont aucun rapport avec les globules du lait. Ils en diffèrent par leur aspect général, leur forme, leurs dimensions et leur composition intérieure. Ces corps particuliers n'ont pas toujours la forme globulaire, ni même une forme constante ; ils présentent toutes les variétés possibles ; il en est de petits ayant moins de un centième de millimètre, et d'autres très gros ayant plusieurs fois ce diamètre ; ils sont peu transparents, d'une couleur un peu jaunâtre, et comme granuleux, c'est-à-dire qu'ils semblent composés d'une *multitude de petits grains* (c'est moi qui souligne) liés entre eux ou enfermés dans une enveloppe transparente ; très souvent il existe au centre ou dans tout autre point de ces petites masses un globule qui ne paraît être autre chose qu'un *véritable globule lacteux* (souligné par moi), emprisonné dans cette matière ». DONNÉ n'ayant pas vu le noyau, n'a pas reconnu leur nature cellulaire et pense avoir affaire à des granulations de substances grasses « solubles dans l'éther », agglutinées par une « matière muqueuse particulière ». C'est aussi sous cette forme que les décrivait HENLE (1843) en spécifiant que ce n'étaient point des cellules, mais des agrégats de granules, agglomérées dans une substance amorphe et dépourvus de membrane.

C'est GUETERBOCK, dès 1839 (cité d'après HENLE), qui chercha le premier à établir la nature cellulaire des corps de DONNÉ par ses tentatives avortées de colorer le noyau. Et il semble bien que ce soit BEIGEL (1868) qui est arrivé le premier à le mettre en évidence. Cependant il a régné pendant longtemps quelques incertitudes à ce sujet, puisque DUCLERT, en 1893, les considérait encore comme des amas de substances colloïdes dépourvues de noyaux et agglutinant des globules graisseux.

## II. — Origine et signification morphologique

Dès qu'ils ont été connus, ces éléments singuliers ont donc soulevé des controverses, qui ont pris par la suite une telle ampleur, quand il s'est agi de définir leurs origines, qu'ARNOLD (1914) écrivait « qu'ils avaient une histoire étonnante ». Je ne puis entrer ici dans les détails de cette intéressante discussion, qui ne toucherait qu'indirectement à mon sujet, si un grand nombre d'auteurs ne voyaient dans les corpuscules de DONNÉ *des cellules épithéliales desquamées* dans les conduits excréteurs, apportant ainsi au colostrum l'appoint plus ou moins considérable d'une sécrétion holocrine.

Il semble bien qu'il y ait, à la base de cette discussion, une série de malentendus tenant à des causes diverses.

Le premier de ces malentendus tient à ce que les résultats apportés par les auteurs ne sont pas comparables. Les uns, comme CZERNY (1890), préfèrent



tirer argument de préparations de colostrum sur frottis, après étalement du liquide extrait par pression du mamelon, et dans lequel, comme le faisait remarquer UNGER (1898) au produit de la glande mammaire vient se mêler celui des glandes sébacées qui débouchent au niveau du mamelon. On pourrait faire observer encore avec BERKA (1911) que les éléments figurés de la sécrétion mammaire en rétention dans les canaux excréteurs subissent des transformations autolytiques, qui peuvent altérer leur structure au point de les rendre difficilement identifiables. Et c'est pourquoi on ne peut que souscrire à la recommandation d'ARNOLD (1914) surtout si on veut élucider la genèse du colostrum, de ne pas négliger l'étude des coupes de la glande. Et ajouterai-je, sans négliger les instructions de DUCLERT (1893), qui conseille de s'adresser de préférence à *des mamelles non tétées*, à cause des modifications profondes que la succion détermine sur le contenu des conduits, ce qui augmente les difficultés de la détermination exacte des corps granuleux.

Une autre cause d'incertitude, c'est qu'on a voulu superposer les résultats obtenus par l'expérimentation chez les animaux de laboratoire à ceux de la clinique. OTTOLENGHI (1899), BERKA (1911), ARNOLD (1914) ont insisté sur les erreurs auxquelles on s'expose en voulant généraliser des Mammifères à l'Homme. L'imprécision des résultats obtenus par CZERNY (1890) — qui a cherché à obtenir des corps granuleux en injectant du lait dans le sac lymphatique dorsal de la Grenouille — au dire de certains au-

teurs, se comprend aisément si on tient compte de l'hétérogénéité morphologique des éléments réactionnels dans les diverses classes de Vertébrés !

Enfin il faut aussi mettre en cause l'imprécision de la terminologie. Ch. GRÉGOIRE, qui a fait une critique très complète et très judicieuse de cette discussion, relève celles qui concernent les dénominations employées par les auteurs pour désigner les cellules conjonctives. On pourrait ajouter que c'est aussi, et surtout, parce qu'on ne s'entend pas sur ce qu'il faut appeler les « corpuscules du colostrum ». Cette désignation qui est de HENLE est dangereuse et devrait disparaître. Car, ou bien elle s'applique aux *corps granuleux* de DONNÉ, et elle est inutile ; ou bien elle fait dévier la discussion sur des formes en régression ou en autolyse qui sont difficilement identifiables. Et alors elle est nuisible car elle rend impossible toute discussion précise.

C'est pour cela que j'emploie ici exclusivement le terme de *corps granuleux* ou de *corps* de DONNÉ, et que j'ai placé en tête de cet alinéa la description que cet auteur en a donnée. Pas mal de ceux qui en discutent donnent l'impression de ne la connaître que de « seconde main », et l'accusent bien à tort d'imprécision. DONNÉ n'a pratiqué que l'examen direct sur frottis de colostrum, ce qui ne lui a pas permis de voir le noyau. Mais sa description du corps protoplasmique est parfaitement exacte, étant faite « sur le frais », quand il décrit des masses arrondies plus ou moins régulières, de grandeurs variables, et formées d'un assemblage de petits granules au sein desquels

on relève parfois l'existence d'une boule plus volumineuse qu'il identifie à un corpuscule du lait (sphérule de graisse). Sur les coupes du contenu glandulaire au moment de la sécrétion colostrale de la fin

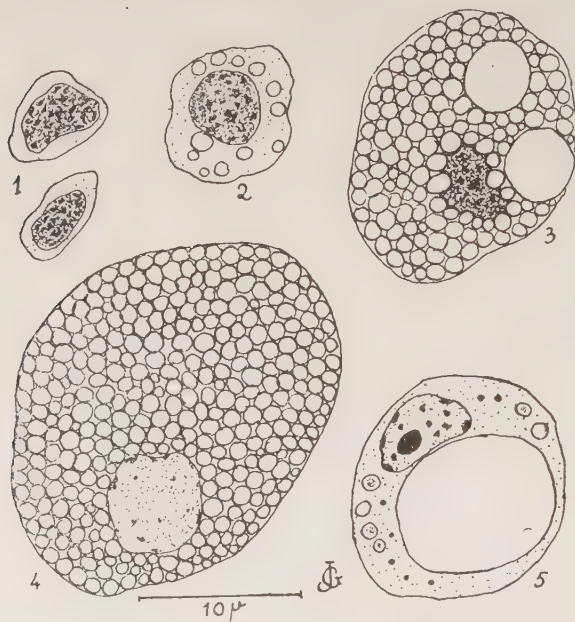


FIG. XII. — Corps granuleux de Donné dans un conduit excréteur. Formol. Congélation. Hémalum, éosine-orange. Formes lympho-histio-cytaires (1) se chargeant de graisse (2) et se transformant en un corps granuleux (3) infarci de fines sphérules, parmi lesquelles deux grosses boules adipeuses, et dont le noyau dégénère (4). En 5, cellule épithéliale desquamée, en « chaton » avec une grosse sphère adipeuse enveloppée du cytoplasme enfermant des granulations albuminoïdes envacuolées.

de la grossesse (surtout si on l'étudie sur des coupes à congélation où les rétractions cellulaires sont moindres), on identifie très nettement ces éléments. De plus, si on cherche à compléter la description mor-

phologique de ces corps granuleux de DONNÉ par celle du noyau, on voit que celui-ci est bien coloré dans les formes jeunes (3, fig. XII) : sa membrane est d'une grande netteté, quoique bosselée par la pression des granulations adipeuses ; la chromatine se présente sous forme de mottes plus ou moins serrées, parmi lesquelles on distingue parfois un nucléole arrondi de dimension moyenne. Au fur et à mesure que l'on examine des formes plus jeunes (2, fig. XII), le contour du noyau se régularise, parce que les granulations de graisse sont encore peu nombreuses et disséminées dans le cytoplasme, à distance du noyau.

Par réduction progressive du cytoplasme, où les enclaves deviennent de plus en plus rares, cette forme se rattache à des cellules du genre des cellules qui sont figurées en 1, à noyau très chromophile et à cytoplasme réduit. Les deux dernières cellules ne sont autre chose que des *monocytes*, c'est-à-dire des formes intermédiaires entre les *cellules lymphocytiformes* à noyau encore plus compact et à cytoplasme encore plus réduit et les histiocytes (2 fig.) dont le noyau arrondi s'éclaircit, tandis que le cytoplasme commence à manifester ses propriétés « lipidopexiques ». Ainsi s'affirme la *nature histiocyttaire* de ces cellules, d'après tout ce que l'on sait de leurs aptitudes à fixer (*Speicherung* des auteurs allemands) les substances étrangères ou en excès, dans le milieu où elles se trouvent (voir en particulier L. BINET et VERNE, 1927 ; VERNE, 1928). Et cette différenciation phagocytaire d'un type si caractéristique est poussée chez ces histiocytes à un degré tel, qu'ils

en arrivent à un « infarcissement total » du cytoplasme entraînant des altérations profondes du noyau (chromatolyse, représentée en 3 de la fig. XII) qui préludent à la dégénérescence totale de l'élément (4, fig. XII). Ces images rappellent celles que donnent les histiocytes xanthélasmiés (OBERLING, 1929), toutes réserves étant faites sur la nature des substances accumulées par le cytoplasme qui sont ici chimiquement différentes. Ce « corps de DONNÉ » n'est donc pas un *élément spécial à la sécrétion colostrale*; c'est une des formes cellulaires que revêtent les histiocytes dans tous les points de l'organisme où se font des résorptions massives de substances lipido-protidiques.

J'avais déjà exprimé cette idée dans une note préliminaire (1934) où j'avais en outre émis l'hypothèse que la forme mobile de ces polyblastes était vraisemblablement des lymphocytes qui se trouvaient une fois arrivés dans les vésicules sécrétantes « *comme dans un milieu de culture où ils pourraient évoluer et se transformer en histiocytes, qui se chargeraient de graisse et formeraient ainsi les corpuscules du colostrum* ». Et ce qui montre bien la généralité des phénomènes de cet ordre, c'est que FLORENTIN (1935) vient de décrire à peu près dans les mêmes termes des faits analogues qui se déroulent chez le Cobaye, dans le tissu adipeux périmammaire, au cours de la rétention lactée. Il a pu « constater aussi la pénétration dans les cellules adipeuses de macrophages interstitiels qui viennent proliférer et cultiver en quelque sorte dans l'adipocyte en détruisant progressivement son contenu ».

Ce corps de DONNÉ n'est donc que le résultat de la transformation ultime des éléments lympho-histiocytaires qui pénètrent dans les cavités de la glande. Cette pénétration est un fait bien connu depuis longtemps (OTTOLENGHI, 1889). HOHLFELD (1907) avait précisé que c'étaient des « cellules rondes », ce qui fut confirmé par BERKA (1911) et tout récemment par VON EGDELING (1930).

Les faits que je viens d'exposer, relativement à la nature *histiocyttaire* des corps de DONNÉ sont en accord avec la plupart des derniers travaux consacrés à l'étude de la mamelle. Parmi ceux-ci, on a coutume de citer, ainsi que le fait SCHULZ (1933), les travaux de GRUBER (1924), de HAYASHI (1925) et de MURAKAMI (1925). GRUBER est formel à ce point de vue, et il s'appuie sur les données d'ASCHOFF et KUYONO (1913) pour montrer que les éléments histiocyto-lymphocytaires nés des *cellules adventitielles* des vaisseaux du stroma glandulaire pénètrent dans les acini pour « fixer » les substances grasses et se transformer en corps de DONNÉ. HAYASHI signale d'autre part que les histiocytes du péritoine après injection de lait deviennent identiques aux corps granuleux, et MURAKAMI constate les propriétés colloïdopexiques très nettes des cellules histiocytaires, génératrices de corps de DONNÉ, alors que le pouvoir d'absorption de l'épithélium alvéolaire est douteux.

Il est intéressant de remarquer, toutefois, que si le terme d'histiocyte ne figure dans les travaux consacrés aux corps granuleux que depuis quelques années, l'idée « réticulo-endothéliale » perce néan-



moins dans de très vieilles observations. C'est ainsi qu'on peut compter parmi les précurseurs de la « théorie histiocyttaire » des corps de DONNÉ, BIZZAZERO et VASSALE qui, dès 1887, décrivaient ces grosses cellules de 20 à 30  $\mu$  de diamètre, dont ils faisaient des *cellules de résorption* comparables aux éléments de la rate qui fixent les pigments sanguins (qui sont soit des histiocytes, soit des histioblastes au sens de KIYONO et ASCHOFF).

On peut de même compter parmi les précurseurs MICHAELIS (1898), WEIL et THÉVENET (1903), BAB (1904), ARNOLD (1914), WEATHERFORD et EMMEL (1926) pour qui les corps granuleux sont des « lymphocytes » ou de « grands lymphocytes » ayant « accumulé » des gouttelettes de graisse. BOURGEOIS (1927) précise que parmi les cellules que l'on trouve dans le lait, seuls les grands mononucléaires sont susceptibles d'accumuler dans leur cytoplasme les gouttelettes de graisse et de prendre l'aspect muriforme caractéristique des corps granuleux. Et ceux qui, comme HOHLFELD (1907), BERKA (1911), spécifient bien que ces monocytes proviennent des « cellules adventitielles », fournissent un argument meilleur encore pour établir l'origine histiocyttaire des corps granuleux.

Je ne saurais souscrire à l'opinion de ceux qui font dériver les corps granuleux des leucocytes polynucléaires en totalité, tels que BEIGEL (1868), COHN (1900) ou partiellement CZERNY (1890), WEIL et THEVENET (1903), BAB (1904), ARNOLD (1914), E. GRYNFELT (1920), WATHERFORD et EMMEL (1924).

Il est indiscutable cependant qu'on trouve parfois de véritables poussées de polynucléaires dans le colostrum. Ce phénomène serait normal à certains moments de la sécrétion colostrale (G. LÉVY, 1904 ; WEIL et THEVENET, BAB). Je n'en ai vu que dans la mamelle d'une Femme morte de septicémie (fig. 44, pl. 14). Il n'est pas impossible, comme l'admettent LOURIÉ (1901), MARFAN (1903) et comme PORCHER et PANISSET (1921) ont pu le voir, que ces polynucléaires microphages phagocytent les granulations de graisse les plus fines et comme émulsionnées. Mais ils n'arrivent jamais à prendre l'aspect muriforme des corps de DONNÉ, et c'est à ce titre qu'on peut dire avec LOURIÉ, qu'il n'y a pas de formes de passage entre ces deux types cellulaires. C'est aussi l'avis de BERKA (1911) et il se demande si les auteurs n'ont pas confondu parfois des noyaux de monocytes dégénérés, déformés ou en caryorrhexie avec des polynucléaires. Ces éléments ne sont donc pas générateurs de corps granuleux, pas plus que les mastocytes, comme l'avaient cru à tort STEINHAUS (1893), UNGER (1898).

Je ne cite ici que pour mémoire le travail de CZERNY (1890) qui a essayé d'établir expérimentalement l'origine leucocytaire des corps de DONNÉ. Il ne précise pas qu'il s'agit de poly ou de mononucléaires. Ces expériences ont été critiquées par LOURIÉ. Mais ces critiques relatives à l'obtention expérimentale des corpuscules du colostrum hors de la mamelle tombent d'elles-mêmes, si l'on rattache la formation des corps de DONNÉ à un phénomène ba-

nal de lipopexie histiocytaire, comme on l'a démontré depuis HAYASHI, 1925). Du reste, le travail de LOURIÉ, qui renferme des données intéressantes au point de vue chimique, est un peu décevant au point de vue de l'histogenèse des corps de DONNÉ. En somme, elle ne conclut pas, parce qu'elle n'a pas reconnu, dans les petits mononucléaires granuleux, leur forme originelle. C'est entre ce dernier et ceux-là qu'elle aurait dû chercher les formes de passage.

Je me contenterai de rappeler ici (renvoyant à sa thèse pour les détails) les critiques faites par LOURIÉ (1901) des résultats obtenus par CZERNY, MICHAELIS, STRICKER relativement à la mobilité des corpuscules du colostrum. Cette propriété n'est nullement caractéristique des cellules de la lignée conjonctive, puisque en culture de tissus notamment (ARNOLD, 1914) on a pu vérifier que les cellules épithéliales sont susceptibles de se déplacer par des mouvements amiboïdes. Dans l'organisme, E. GRYNFELTT (1932) a montré que les cellules des cancers épithéliaux peuvent se mouvoir, quand elles ont perdu leur cohésion. Certains ont admis qu'il en était tout à fait de même des propriétés phagocytaires qui ne peuvent plus être considérées, aujourd'hui, comme étant l'apanage exclusif de certaines cellules conjonctives. Sans doute, la cellule épithéliale mammaire elle-même, parmi beaucoup d'autres, jouit de cette propriété (BRATIANU et GUERRIERO, 1930). Toutefois quand elle est poussée à un degré aussi avancé que dans le corpuscule de DONNÉ, il est difficile d'y voir autre chose que le travail d'un élément spécialisé

dans la phagocytose et la colloïdopexie, comme le sont ceux du système réticulo-endothélial. Dans un but de contrôle, j'ai injecté à plusieurs reprises chez le Cobaye de l'encre de chine sous la peau et au niveau de la glande mammaire ; j'ai souvent constaté des accumulations de corps granuleux tatoués de pigment, qui faisait totalement défaut dans les cellules épithéliales des alvéoles où avaient pénétré les histiocytes tatoués, ultérieurement transformés en corps granuleux.

*c) Cellules épithéliales desquamées.*

Les cellules épithéliales *normales* sont en général plutôt rares dans les lumières glandulaires, ainsi que l'avait signalé BERKA (1911). Dans certains cas cependant on trouve des images où les cellules sécrétantes semblent desquamer en grand nombre, ainsi qu'on le voit au moment de la poussée de la sécrétion natale chez les nouveau-nés, comme si les alvéoles étaient l'objet de proliférations cellulaires momentanées et très localisées (fig. 20).

Ce n'est peut-être qu'un tout premier début de la « montée du lait », si comme chez le Cobaye, ainsi que l'a vu DUCLERT, il y a chez la Femme, à cette période, une poussée « de régénération mammaire ».

Quand on trouve dans le colostrum ces cellules, épithéliales provenant de la paroi alvéolaire, elles sont en général distendues par une grosse boule de graisse, quelquefois morcelées ou en dégénérescence.

A mon avis les cellules épithéliales desquamées,

quand elles sont normales, ne sauraient être confondues avec les corps de DONNÉ, car elles ont un aspect tout autre. Autour d'une sphère adipeuse, en général unique, et d'assez fort volume, le cytoplasme forme un anneau épaissi en un point où il renferme un beau noyau, à gros nucléole, acidophile et à chromatine marginée. Il se moule lui aussi sur la boule de graisse. Cette cellule « en chaton » ne ressemble en rien à ce que DONNÉ a décrit (fig. XII, 5).

Il en est de même des cellules en dégénérescence où, en plus d'altérations nucléaires caractéristiques, on trouve des inclusions cytoplasmiques se présentant sous forme de boules graisseuses ou albuminoïdes toutes différentes des petites granulations régulières des corps granuleux.

Quant aux cellules épithéliales desquamées, qui ont conservé la forme prismatique qu'elles avaient dans la paroi, elles ne peuvent être que le résultat d'une coagulation anormale (nécrose de coagulation) ou plus souvent d'une fixation défectueuse de pièces cadavérisées. Leur viscosité ayant été modifiée, elles ne peuvent, en quittant la paroi, prendre dans le milieu liquide la forme arrondie, sous laquelle elles se présentent dans les préparations bien fixées d'éléments normaux. En tout cas, ces cellules ne ressemblent nullement aux corps de DONNÉ.

C'est pour cela que je ne puis me rallier à l'opinion de ceux qui voient l'origine de ces corps granuleux dans les cellules épithéliales des parois glandulaires. Ce fut cependant la première explication qui fut donnée de leur genèse. Elle est nettement

formulée par KÖLLIKER (1852) ; il confirme la notion apportée par REINHARDT (1847) que les cellules du colostrum ne sont autre chose que le résultat d'une prolifération cellulaire de la fin de la grossesse. Ces éléments distendent alors les vésicules terminales qui dégénèrent et sont évacués par les conduits excréteurs. Et l'on en vint à la théorie de la sécrétion holocrine telle que l'avait formulée VIRCHOW (1858). Elle jouit dès cette date d'une grande faveur. Je ne rapporterai pas ici la longue série des auteurs qui s'y sont ralliés. Cet historique a été maintes fois repris (DUCLERT, LOURIÉ, G. LÉVY, BERKA), en particulier par GRÉGOIRE et je renverrai volontiers le lecteur à son exposé si complet et si critique. Il a résumé aussi leur point de vue en écrivant « La théorie de la provenance épithéliale des corps granuleux » peut se formuler très simplement : ces éléments seraient des cellules épithéliales desquamées et d'après la majorité des partisans de cette théorie, en voie de dégénérescence.

Je relèverai toutefois quelques faits apportés par les auteurs qui me paraissent en faveur de la thèse que je soutiens ici. Ainsi, HEIDENHAIN parmi les cellules du colostrum distingue sous le nom de « capuchons » (Kappen) des cellules épithéliales qui s'arrondissent autour d'une grosse boule de graisse centrale, ce que j'appelle brièvement « cellules en chignons » et il ne les confond pas avec les corps granuleux, éléments de grandeur variable, muriformes, chargés de fines gouttelettes de graisse. COËN (1888) distinguait parmi ces « capuchons » des formes nu-



cléaires et des formes anucléées. Ces derniers sont probablement ce qu'ARNOLD (1914) décrit comme des complexes formés par des boules graisseuses coiffées d'une calotte de substance albuminoïde. Pour COËN, ce sont, avec les corps granuleux, deux formes différentes de la régression des cellules épithéliales, la première fréquente pendant la lactation, l'autre quand la mamelle n'est plus tétée.

POPPER (1904) estime que toutes ces formations résultent de l'altération des cellules épithéliales ; qu'elles possèdent un noyau qui a les caractères de celui des cellules de l'épithélium ; que d'autre part leur apparition est synchronique dans la sécrétion avec les corps granuleux, ce qui paraît indiquer que ceux-ci procèdent de celles-là. POPPER en déduit que ces éléments dérivent des épithéliums. Il rejette les idées de CZERNY sur leur origine aux dépens des « globules blancs », parce que, en refaisant ses expériences, il n'a pas cru pouvoir identifier (comme WALLICH, 1904) les macrophages qui résorbent les infiltrations sous-cutanées de lait, avec ceux que l'on voit au cours de la résorption de ce liquide dans les cavités des conduits mammaires, procédant les uns et les autres des histiocytes.

Il est bien certain que les éléments auxquels font allusion ces auteurs ne répondent pas à la description de DONNÉ relative aux corps granuleux. Et POPPER lui-même, un des partisans les plus convaincus de la théorie épithéliale, reconnaît que ces cellules à capuchon et à croissants cytoplasmiques constituent une première catégorie de cellules, tandis que

les « corps granuleux proprement dits » sont les « corpuscules du colostrum typique ». Ce serait le manque de justesse de la description de DONNÉ qui ne permet pas d'établir entre elles une distinction !

J'ai montré qu'il n'en était rien, et je crois qu'il serait préférable de ne pas maintenir cette confusion. C'est pour la même raison que je ne pense pas que l'on puisse ranger parmi ces corps granuleux de DONNÉ, les épithéliums dégénérés et desquamés que représente GRÉGOIRE dans sa figure 9. Dans son observation, si soigneusement étudiée, il s'agit de phénomènes tardifs de régression colostrale dans un cas de sécrétion lactée pathologique, chez un Lapin mâle opéré de tumeur sertolienne. Les faits, au moment où ils ont été observés, revêtent des caractères un peu spéciaux et ne sont peut-être pas exactement superposables à ceux d'une mamelle en pleine lactation.

GRÉGOIRE admet d'ailleurs dans son cas que le processus de résorption colostrale ne s'exerce pas uniquement par le moyen du dispositif épithélial de la mamelle, et qu'« il n'est pas douteux que le déblayement des acini à l'état de rétention soit réalisé également par d'autres cellules, cellules conjonctives macrophages de diverses natures ».

Il semble donc que le point de vue de GRÉGOIRE se rapproche sensiblement de celui de JOLLY (1923) qui écrit à ce sujet : « La nature des gros corpuscules du colostrum a été par contre très discutée... Il ne semble pas douteux aujourd'hui... que le plus grand nombre de ces éléments correspond à des cellules

glandulaires ou à des portions de cellules glandulaires ».

On pourrait multiplier les citations pour montrer que nombre d'auteurs ont eu la notion de cette dualité des « cellules du colostrum ». Mais la question reste toujours indécise de savoir ce qu'ils désignent sous cette dénomination, et surtout quelle est la valeur physiologique qu'ils attribuent aux éléments qu'ils essaient d'identifier.

C'est ce qui ressort nettement du beau travail de FRANCESCON (1934) sur le colostrum. A l'appui des faits apportés par GRÉGOIRE sur la dualité des cellules du colostrum et au moyen des meilleures techniques actuelles (colorations vitales, explantation), il assigne à ces cellules une double origine et une répartition différente suivant le moment de la sécrétion. Le *colostrum de grossesse* qui précède l'allaitement renferme surtout des éléments d'origine épithéliale et peu de corps histiocytaires. Le *colostrum de sevrage*, au contraire, est riche en cellules histiocytaires et très faible en éléments épithéliaux. Et d'après le comportement de ces éléments en culture des tissus, il oppose la « faible vitalité biomorphologique » des cellules épithéliales, incapables de se mouvoir et de phagocyter, à la puissance de migration des histiocytes macrophages de la période de régression ».

Ces constatations qui réduisent à leur juste valeur le pouvoir d'absorption, indéniable sans doute, de l'épithélium des vésicules mammaires, viennent à l'appui de la distinction morphologique que je m'ef-

force d'établir entre : « 1° les corps granuleux de DONNÉ qui doivent être considérés comme les témoins irrécusables d'un travail de résorption qui est l'œuvre, presque exclusive, des histiocytes. Le corps de DONNÉ apparaît ainsi comme aboutissant de cette fonction ; 2° les cellules épithéliales, normales ou dégénérées, et par conséquent d'aspect très variable, que l'on rencontre aussi, plus ou moins nombreuses suivant les moments, dans le colostrum ; 3° les petites « cellules migratrices » de la lignée mésenchymateuse où l'on peut trouver accidentellement des polynucléaires, des éosinophiles, des mastocytes, mais parmi lesquels il y a toujours en plus grand nombre des mononucléaires (monocytes ou monohistiocytes) qui représentent les seules formes originales de vrais corps granuleux, ceux qu'a découverts DONNÉ. Ce sont eux, surtout, qui impriment au colostrum ce cachet de « lait en régression ou en résorption » maintes fois signalé par les auteurs. C'est un lait déformé par la phagocytose selon PORCHER et PANISSET (1921).

D'une façon générale, la desquamation épithéliale (sauf au moment de l'accouchement, je vais y revenir) joue un rôle de second plan. BENDA (1893) avait insisté sur le fait qu'elle était peu abondante ; je ne puis que confirmer ses observations, surtout dans le colostrum de sevrage. Les auteurs s'accordent assez pour reconnaître que, quelques jours après l'accouchement, quand la femme ne nourrit pas, les cellules épithéliales disparaissent totalement du colostrum qui, jusqu'à la fin, ne renferme plus que des corps granuleux (WEIL et THÉVENET, LOURIÉ, LÉVY, JOLLY).

Les données de FRANCESCON attirent l'attention sur un fait très intéressant, à savoir : qu'en culture de tissus mammaires, *au moment de l'accouchement*, ce sont surtout les épithéliums qui prolifèrent. Ce fait est à rapprocher des constatations, qu'on peut faire sur frottis, cliniquement (JOLLY, 1923) et qui montrent qu'à ce moment-là les cellules épithéliales desquamées, en croissant, sont très nombreuses parmi les cellules du colostrum, pour disparaître ensuite. Ce fait, qui avait frappé les anciens histologistes (KÖLLIKER, KRAUSE, GEGENBAUR, etc...), concorde aussi avec les observations de DUCLERT (1893) chez le Cobaye, qu'*au moment de l'accouchement il y a une poussée proliférative très marquée dans l'épithélium des vésicules terminales de la mamelle*. Je l'ai vérifié sur la glande d'une jeune femme de 14 ans morte d'éclampsie quelques heures après l'accouchement, et je l'ai mentionnée sur les *nouveau-nés à terme* pour la sécrétion du lait de sorcière. Dans le cas précité, l'examen de coupes totales de la mamelle montrait que ce processus est *localisé* à certains lobules de la glande. C'est un processus d'origine endocrinienne sans doute, peut-être en rapport avec la débacle d'hormones folliculo-placentaires du travail, dont il a été question ci-dessus, et paraissant précéder la montée du lait. Si ce fait se vérifie, il serait intéressant de constater qu'au début de la période post-gravidique de la sécrétion mammaire il existe un processus de prolifération localisé dans une partie de la glande, comme celui qui marque le départ de la sécrétion gravidique, au cours de la période prémenstruelle.

#### D. — REGRESSION DE LA GLANDE MAMMAIRE APRES LA LACTATION

Il ne me reste plus, maintenant, qu'à envisager comment se fait la régression de la mamelle, à la fin de l'allaitement.

D'après ce qui précède on ne trouve plus, comme éléments figurés du colostrum, que des corps de DONNÉ dans la masse liquide du produit (BIZZAZERO et VASSALE, 1887). Celle-ci se résorbe par un processus qui n'a pu être défini, et auquel ne sont peut-être pas étrangers les polynucléaires qui apparaissent au moment du sevrage pour disparaître bientôt après (JOLLY, 1923), peut-être parce qu'ils opèrent des transformations chimiques du milieu par leurs diastases. En même temps les corps granuleux disparaissent. Comme le pensait CZERNY (1890), il est peu probable qu'ils émigrent par leurs mouvements propres hors des cavités glandulaires, étant donné qu'ils ne sont pas mobiles à ce stade (MICHAELIS, LOURIÉ, JOLLY, confirmés par FRANCESCON). Le cas figuré par GRUBER (1924) qui croyait à leur translation n'est peut-être qu'un cas de développement *in situ* d'un histiocyte macrophage. J'ai moi-même rencontré chez une femme, dont la mamelle était en régression, 20 jours après un avortement, de ces corps granuleux à l'intérieur des cavités, parmi l'épithélium de la paroi où ils étaient envacuolés et peut-être dans un vaisseau (?) en involution. Dans tous ces cas il m'est apparu qu'il s'agissait d'éléments macrophagi-



ques, c'est-à-dire d'histiocytes ayant évolué sur place. En tout cas ces corps granuleux n'ont jamais la forme de cellules en migration sur un support solide, telle qu'on les voit en culture des tissus.

Il faut admettre plutôt, semble-t-il, que ces corps sont détruits sur place, comme l'avaient pensé LOURIÉ, BERKA, ARNOLD, processus dont VON EGGELING (1927) admet aussi la possibilité. Les substances grasses transformées par leurs propres diastases ou par celles des lymphocytes (leucocytes chez certains animaux) peut-être même aussi par les substances qui résultent de l'involution et de la dégénérescence des cellules épithéliales, partent comme elles sont venues, à l'état dissous. Elles dialysent très vraisemblablement à travers les cellules épithéliales et la membrane basale des conduits, puis font retour dans le plasma, où elles sont véhiculées par les lymphatiques vers les ganglions. Là, d'autres éléments réticulo-endothéliaux, histiocytes ou histioblastes peuvent le cas échéant les fixer à nouveau. Ce qui explique les encombrements ganglionnaires signalés par les auteurs (UNGER, 1898 ; GRUBER, 1924) sans qu'il soit nécessaire d'admettre qu'il y ait eu « migration » de corps granuleux par les voies lymphatiques.

Il faut mentionner ici qu'il reste parfois un résidu protidique dans les cellules glandulaires et il affecte la forme des cristalloïdes que j'ai découverts chez le Cobaye et chez la Femme (J. GRYNFELT, 1936). Chez le Cobaye, on les voit dès le troisième jour après le sevrage et ils se présentent alors tantôt isolés, mais le

plus souvent ils sont disposés en groupes de 3 ou 4, tantôt parallèles, tantôt en direction divergente les uns par rapport aux autres. Leur situation est du reste quelconque dans le corps cellulaire. Il en est de radiaires (a, b, c), c'est-à-dire parallèles au plan côté des cellules (b, c), d'autres en direction à peu près transversale (d, f, g), d'autres enfin en direction oblique (e, g).

Leurs dimensions sont également très variables, puisqu'on en trouve qui peuvent atteindre de 10 à 11  $\mu$ , tandis que les plus courts mesurent à peine 2  $\mu$ .

Leur forme est souvent rigide (c, e), quelquefois cependant ils apparaissent légèrement flexueux, s'incurvent à leurs extrémités en matière de faux. Ils offrent ainsi de grandes ressemblances avec les cristalloïdes que SPANGARO a décrits dans la cellule de Sertoli chez l'Homme. Ils paraissent souvent aplatis sur une de leurs faces et deviennent lamellaires, ainsi qu'on peut s'en rendre compte quand on les suit par le jeu de la vis micrométrique à travers l'épaisseur de la coupe.

On peut les considérer chimiquement comme des dépôts de substances protidiques. En effet, leurs affinités tinctoriales sont acidophiles (éosine et fuchsine).

Ils sont insolubles dans les solvants des lipides (alcool, éther, xylol). Ils résistent à l'acide acétique des fixateurs histologiques et ne prennent pas le Gram. La réaction histochimique de Derrien et Turchini, ainsi que celle de Millon et celle à la ninhydrine, ont donné des résultats positifs. Enfin ils ne sont pas biréfringents en lumière polarisée.

Ces diverses réactions montrent bien qu'il s'agit très vraisemblablement d'une précipitation de substances protidiques qui se fait dans les cellules mammaires, en dehors de la période de lactation proprement dite, au moment où la cellule mammaire excrète lentement les produits accumulés dans son intérieur (sécrétion colostrale).

Quant à la régression des parois épithéliales il s'agit d'un processus beaucoup plus complexe, au point de vue histologique ; et je ne possède encore sur ce sujet, que des documents fragmentaires chez la Femme surtout. On ne saurait généraliser les observations faites sur le Cobaye où la régression n'est jamais poussée très loin.

D'une façon générale, toutefois, il semble bien que les involutions épithéliales, en dehors de toute infection surajoutée, se font d'une manière très lente. La figure 9 de la planche I montre la coupe d'une vésicule terminale à la périphérie d'un lobule glandulaire chez une Femme qui n'allaitait plus depuis trois mois et demi. On voit que la cavité est réduite à une étroite lumière où se trouve encore une substance albuminoïde fortement acidophile creusée de grandes vacuoles qui renfermaient encore de la graisse (colorable par le Soudan). D'après les auteurs, elle persiste parfois pendant des années, ce qui montre bien la lenteur de la régression. Tout autour, les cellules épithéliales ont un cytoplasme granuleux, bien conservé, ainsi que les noyaux qui ont toujours leurs gros plasmosomes centraux et leurs grains chromatiques en grande partie appliquée contre la mem-

brane. Au-dessous on reconnaît les noyaux allongés de l'assise basilaire qui paraît avoir perdu sa différenciation myo-épithéliale et avoir fait retour à un type plus conforme à celui des cellules sécrétantes. L'état de ces cellules n'exclue pas l'idée qu'elles peuvent collaborer à l'élimination hors la glande des produits solubles. Entre elles, deux gros histiocytes dont le cytoplasme est distendu par des substances absorbées et qui témoignent que le travail de résorption continue.

La régression mammaire après la lactation, envisagée surtout dans son ensemble, a été étudiée par LANGER (1851-1871), par BIZZOZERO et VASSALE (1887), par DUCLERT (1893), MICHAELIS (1898), ANCEL et BOUIN (1911), MAEDER (1922), ERNST (1925). Chez la Femme, une des descriptions les plus complètes est celle de BERKA (1911).

Ces phénomènes, toutes réserves faites sur leur intensité et leur généralité, offrent pas mal d'analogies avec l'involution mammaire des lobules développés périodiquement à chaque cycle œstral. Les lumières, au fur et à mesure que le colostrum se résorbe, reviennent progressivement sur elles-mêmes. Mais la graisse peut persister dans les conduits ou dans les cellules pendant fort longtemps.

Les dimensions des cellules s'amenuisent, le cytoplasme finit par disparaître. Il ne reste plus, à la longue, que des amas de noyaux fortement colorés, encerclés d'une membrane basale qui peut persister et s'épaissir ou disparaître. La place des vésicules finit par n'être plus marquée que par des groupes de

noyaux atrophiés, en caryolyse ou même parfois par une goutte de graisse.

Bien qu'il ne reste théoriquement, à un moment donné, que des galactophores grands ou moyens, il ne faut peut-être pas prendre cette formule au pied de la lettre, ce qui mènerait à assimiler les mamelles des femmes, qui ont nourri, après l'involution complète, à celles de la jeune fille avant la puberté, comme l'a écrit BERKA. On ne saurait faire abstraction de la lenteur des phénomènes d'involution dont les images se combinent avec celles qui résultent de nouvelles poussées œstrales et sont difficiles à distinguer. Et le tout évolue parmi les cicatrices anciennes, qui n'existent pas chez la jeune fille. Il y a aussi une intéressante hyperplasie du tissu élastique qui est en proportion avec le nombre de grossesses (BERKA) et qui donne à la glande mammaire des multipares un aspect tout particulier.

Lorsque la mamelle est arrivée à la ménopause et tant qu'il existe des tubes glandulaires dont les cellules ne sont pas dégénérées et sont disposées autour d'une lumière, la sécrétion mammaire continue sous une forme très discrète et comme au ralenti, fournissant à peine de quoi lubrifier ces conduits. Elle revêt toujours l'aspect des diverses sécrétions protidiques que j'ai décrites et plus spécialement la forme en massues super-apicales. C'est ce qui permet de considérer cette sécrétion comme fondamentale, car elle est celle qui dure autant que les tubes glandulaires eux-mêmes. Elle nous apparaît, en définitive, comme leur unique raison d'être, aussi bien aux premiers stades de leur formation qu'à la phase ultime de leur évolution.

## CONCLUSIONS

I. — Les sécrétions de la glande mammaire affectent deux modalités principales :

1° *La sécrétion fondamentale*, purement protidique, et représentée surtout par la production de *massues albuminoïdes super-apicales*, accessoirement par des *granulations intracytoplasmiques* envacuolées. C'est un processus très voisin de celui qui caractérise la sécrétion des glandes sudoripares, auxquelles se rattachent les glandes mammaires.

2° *La sécrétion lactée*, caractérisée par l'apparition de sphérules lipidiques plus ou moins abondantes, élaborées par le cytoplasme des cellules mammaires. Cette sécrétion est sous la dépendance des modifications histo-physiologiques de la zone génitale, en connexions étroites avec la mamelle par voies endocriniennes et nerveuses. On doit distinguer une *sécrétion lactée vraie*, ou d'*allaitement*, qui serait mieux nommée *trophocrine*, et des *sécrétions colostrales*. La première est évacuée par la tétée (ou par la traite chez les animaux). Les autres sont *évacuées spontanément*, en grande partie *résorbées* dans les conduits mammaires. Elles comprennent non seulement les sécrétions colostrales qui précèdent ou qui suivent la sécrétion trophocrine, mais encore celles



de la *crise glandulaire du nouveau-né* (lait de sorcière), ainsi que celles que l'on peut observer au cours des poussées menstruelles de la glande mammaire.

II. — Entre le procédé d'élaboration du lait et celui qui donne les divers colostrum, toute question quantitative mise à part, il n'y a qu'une différence ; elle réside dans le mode d'excrétion. Dans la sécrétion colostrale, on peut dire que l'excrétion est seulement *spontanée*, tandis que dans la sécrétion lactée vraie, l'excrétion est en partie provoquée, on pourrait ajouter avec une certaine violence, par la succion ou par la traite.

III. — A ce point de vue la sécrétion lactée trophocrine diffère de la plupart des sécrétions glandulaires exocrines et en particulier de celle des glandes sudoripares, à laquelle on homologue volontiers la mamelle depuis les travaux de BENDA. Toutes ces glandes n'ont qu'une excrétion spontanée, au sens où nous l'entendons ici, c'est-à-dire qui n'est déterminée que par les facteurs internes de l'organisme (nerveux, endocrinien, etc.).

IV. — Dès lors on est amené à penser que les oppositions que l'on relève dans la longue série de travaux consacrés à la sécrétion mammaire, et qui, les uns, concluent à une sécrétion mérocrine typique et pure, la cellule demeurant intacte dans sa forme et dans ses organes essentiels, tandis que les autres af-

firmement que l'élaboration du lait comporte toujours une destruction partielle du cytoplasme ou de l'appareil nucléaire, ne sont pas contradictoires. Elles proviennent de ce que les auteurs, suivant le mode et le moment du prélèvement, suivant les espèces et les habitudes des animaux qu'ils ont pris comme objets d'études, n'ont retenu que des images de sécrétion pure au sens cytologique du mot, avec sécrétion spontanée seule, ou ont été amenés à intégrer dans le « processus sécrétoire » les désordres mécaniques de la tétée. Ceux-ci sont étrangers à l'organisme maternel et imputables à l'*excrétion provoquée*, toujours plus ou moins brutale, eu égard à la délicatesse des éléments glandulaires gorgés de liquides de densité et de viscosité les plus diverses.

V. — Abstraction faite de ces évacuations cellulaires, pour ainsi dire traumatiques, on ne distingue au point de vue morphologique, que deux catégories d'éléments élaborés par les cellules mammaires : a) les *sphérules lipidiques* (qu'on appelle couramment les *graisses* ; b) les *granules* et *masses protidi-ques*. Ils fournissent les graisses et les albuminoïdes du lait et leurs résidus affectent parfois dans le cytoplasme la forme de *cristalloïdes*, que j'ai été le premier à décrire.

Les autres substances sont vraisemblablement entraînées à l'état de dissolution dans les liquides organiques qu'évacue la cellule mammaire pour fournir la partie liquide du lait et n'ont pas donné lieu à des recherches spéciales dans ce travail, consacré principalement à la cytomorphologie de la sécrétion lactée.

VI. — Les graisses et éventuellement les lipoides sont élaborés suivant un processus où le chondriome et l'appareil de Golgi jouent certainement un rôle important, mais sur les détails duquel les auteurs ne sont pas d'accord. Pour une partie tout au moins des lipides et pour les grains protidiques, il semble bien qu'il s'agisse à la fois de formation en surface et de transformations massives de la mitochondrie.

VII. — Il en est de même des albuminoïdes, que les réactifs coagulent à la surface des cellules, au-dessus de la membrane plasmatique. Celle-ci trace une limite en général fort nette entre le cytoplasme et les substances excrétées, qui constituent, pour une bonne part tout au moins, les massues super-apicales. Ces dernières ont été parfois considérées, à tort, comme des expansions superficielles du cytoplasme, ou confondues avec les dômes cellulaires de HEIDENHAIN.

VIII. — Dans la sécrétion trophocrine spontanée, pendant l'intervalle des tétées, on ne trouve que ces deux sortes d'éléments (protidiques et lipidiques), auxquels viennent s'ajouter quelques leucocytes et surtout de nombreux histiocytes, susceptibles de jouer un rôle important dans la résorption de ces produits au moment du sevrage en donnant naissance *aux corps granuleux de DONNÉ*. Dans la sécrétion lactée de la tétée il s'y mêle des lambeaux de corps cellulaires normaux, entraînant souvent des noyaux, ainsi que des éléments dégénérés. Ceux-ci

sont relativement nombreux, étant donné l'usure considérable de ces éléments sécréteurs, dont l'existence doit être brève, en raison du travail excessif auquel ils sont soumis.

Il ne faut pas oublier que dans l'intervalle des tétées les glandes mammaires accumulent dans leurs conduits la moitié du lait sécrété, et que l'autre moitié, encore plus riche en extrait sec, est élaborée pendant les quelques minutes que dure la tétée.

IX. — La sécrétion du Nouveau-Né ou lait de Sorcière entre dans le groupe des *sécrétions colostrales* et les produits élaborés, dans la norme, sont lentement résorbés dans les conduits. Cependant par extraction régulière et systématique, elle peut parfois acquérir les caractères de la sécrétion lactée trophocrine.

X. — Quant aux sécrétions qui apparaissent au moment de la *crise mammaire de la menstruation* on peut les ranger parmi les colostrales, surtout, si, comme l'admettent certains auteurs, on trouve des sphérules de graisse élaborées par les cellules des lobules néoformés. Ces *néoformations glandulaires* développées aux dépens de certains conduits excréteurs sont régulièrement déclenchées au moment de chaque œstrus. Elles sont irréversibles et aboutissent progressivement à une résorption totale, qui s'échelonne sur un nombre indéterminé de périodes menstruelles. *Les modifications conjonctivo-vasculaires*

de la mamelle (congestion et œdème) seules se succèdent suivant un rythme régulier et suivant un cycle superposable à celui que SCHROEDER a tracé des modifications cataméniales de la muqueuse utérine.

## EXPLICATION DES PLANCHES

### PLANCHE I

FIG. 1. — Glande mammaire de Cobaye fixée au liquide de Bouin immédiatement après une tétée. Turgor cellulaire, antéropulsion des noyaux et striation de la zone infranucléaire du cytoplasme. Extrémités apicales des cellules développées en dôme à gauche avec une grosse boule de graisse, à droite rien que des granulations protidiques envacuolées.

FIG. 2. — Même glande ; coupe à congélation colorée au Soudan.

Elaboration de graisse au sein d'un noyau nullement dégénéré.

FIG. 3. — Glande mammaire de Cobaye, fixée au liquide de Ciaccio, triple coloration de Prenant (fer, méthyléosine, vert lumière), trois jours après la dernière tétée. Cellules glandulaires au repos ; dans le cytoplasme granuleux plusieurs cristalloïdes de nature protidique colorés en rouge par la méthyléosine.

FIG. 4. — Glande mammaire de Cobaye fixée au liquide de Ciaccio, triple coloration de Prenant, trois jours après la tétée. Corps de Nissen avec noyau en caryorrhixie, cytoplasme en dégénérescence granuleuse où l'on voit encore des cristalloïdes.

FIG. 5. — Glande mammaire de Femme morte quelques heures après l'accouchement d'éclampsie, non tétée. Formol neutre ; congélation ; Soudan, hémalun. Enormes boules de graisse dans la zone apicale des cellules alvéolaires et déprimant le noyau.

La cellule de gauche a sa membrane apicale soulevée par la boule « adipeuse ». Dans celle du milieu la boule de graisse libérée passe dans la lumière, grains protidiques et lipoides au-dessous. A droite les deux sécrétions lipidique et protidique ; cette dernière traverse la membrane par dialyse et ébauche dans la lumière une massue. On voit en outre venant de traverser la vitrée un histiocyte en migration.



FIG. 6. — Glande mammaire de Femme dans le jour qui suit la dernière tétée. (Formol neutre ; hémateïne, éosine-orange G.)

Grand développement de grains protidiques envacuolés.

FIG. 7. — Glande mammaire de Femme, morte d'éclampsie, 12 heures après l'accouchement. (Fixation formol neutre, mordantage au bichromate de potasse, coloration de Prenant).

Cellules hautes sécrétant simultanément des graisses et des substances albuminoïdes : massues très développées. Noyau en légère antéropulsion, cytoplasme finement vacuolaire, mitochondries et plastas.

FIG. 8. — Même préparation, montrant un cristalloïde très fin dans le cytoplasme; au-dessous du noyau, cellule lymphocytaire en migration.

FIG. 9. — Glande mammaire de Femme, 3 mois 1/2 après le sevrage. (Fixation au Ciaccio ; triple coloration de Mallory).

Vésicules terminales en régression. Dans la lumière sécrétion protidique fortement fuchsinophile. Les cellules épithéliales sécrétantes à cytoplasme finement granuleux à la périphérie, noyaux allongés de cellules myoépithéliales différenciées. Histiocytes à noyaux fuchsinophiles et à cytoplasme vacuolisé.

## PLANCHE II

FIG. 10. — Acinus mammaire de Cobaye au moment de la tétée. (Picroformol, hémateïne, éosine-orange).

a., cellules hautes en turgor ; b., cellules basses alternant avec des cellules hautes ; c., acinus dont la paroi est formée, par zones, de cellules en turgor ou de cellules basses au repos ; d., cellule coupée obliquement donnant l'impression d'un dôme décapité.

FIG. 11. — Même pièce coupée par congélation ; même coloration.

En a, b, c, trois cellules en turgor avec noyau en antéropulsion forte ; cytoplasme basal strié (texte).

FIG. 12. — Même pièce, même coloration, coupée à la paraffine pour montrer les stries claires du cytoplasme basal. a., cellule décapitée ; b., cellule dont le dôme a été arraché, mais où le noyau apical demeure ; c., cellule avec un dôme à fines granulations lipidiques et protidiques ; de d. à e., 3 cellules dont la hauteur augmente, le noyau en antéropulsion progressive ; f., cellule haute à deux noyaux superposés ; g., cellule basse au repos, avec noyau basilaire, reformant son dôme apical.

PLANCHE III

FIG. 13. — Fœtus humain de 6 mois. *a.*, coupe totale de l'ébauche épithéliale primitive ; *b.*, un des cordons tortueux de l'ébauche secondaire dont la lumière commence à se creuser.

FIG. 14. — Fœtus de 7 mois ayant vécu 3 jours. *a.*, infundibulum ; *b.*, conduit excréteur ; *c.*, *d.*, sinus ; *e.*, galactophores avec dilatations ampullaires kystiformes énormément dilatées par le lait de sorcière.

FIG. 15. — Conduit galactophore du même à paroi épithéliale bistratifiée, avec gouttelettes de graisse apicales dans l'assise superficielle, dont la plupart des cellules sont munies de massues épithéliales, *b.*, en *c.*, *d.*, noyaux de l'assise basilaire ; *e.*, granulations protidiques intracytoplasmiques.

PLANCHE IV

FIG. 16. — Prématuro de 8 mois. Formol ; hémalum, éosine-orange. Vue d'ensemble d'un arbre galactophore distendu par du « lait de sorcière ». *a.*, infundibulum et début du conduit excréteur qui se renfle profondément en *b* en sinus lacté ; vésicules terminales dilatées en *c.*, *d.*, *e.* ; conduits galactophores en *f.* ; lobe mammaire moins évolué en *g*.

FIG. 17. — Bourgeon alvéolaire d'un conduit excréteur chez un fœtus de 9 mois ayant vécu 4 jours renfermant des cellules graisseuses en *a* et *b*.

FIG. 18. — Enfant né un mois après le terme normal, et qui a vécu 38 jours. En *a.*, formation hématopoïétique de Gruber avec polyblastes et érythroblastes ; *b.*, alvéole avec nombreuses massues superapicales, dont les extrémités détachées forment des sphérules.

PLANCHE V

FIG. 19. — Fœtus à terme (Formol ; hématine, éosine-orange) pour montrer l'existence de vésicules terminales revêtues de *a* à *b* d'une rangée régulière de cellules sécrétantes dont les boules de graisse apicale offrent la disposition dite en collier de perles ; *c.*, cellules basilaires ; *d.*, paroi du canal excréteur bistratifié, peu de graisse ; *e.*, réticulum albumineux dont la graisse a été dissoute ; pas de cellules.

FIG. 20. — Nouveau-né à terme ayant vécu 4 jours. Prolifération cellulaire abondante de la paroi alvéolaire donnant

des amas de cellules à grosses gouttes de graisse en *a*, qui desquament par petits groupes *b*., ou isolées *c*., sous forme de cellules en chatons (kappen, croissants) ; *d*., *e*., nid de cellules, foyer de proliférations amitotiques ; *f*., massues superapicales ; *g*., groupe lympho-histiocytaire (même technique).

## PLANCHE VI

FIG. 21. — Même sujet que figure 20. Paroi d'un conduit excréteur bistratifié avec assise superficielle. *a*., à gros noyaux clairs souvent surmontés de massues, *b*., qui se détachent dans la lumière. Assise basilaire à noyau plus petit et plus coloré *c*. Dans le cartouche, un fragment de paroi alvéolaire fortement distendu à grosses boules de graisses apicales en voie d'évacuation *d*. ; et cellules vidées en *e*. ; *f*., cellule intercalaire avec élaboration de massues *d*, infiltration lympho-plasmocytaire.

FIG. 22. — Nouveau-né à terme ayant vécu 38 jours avec vésicules énormément dilatées d'allure kystique à une seule assise de cellules basses, en repos sécrétoire (Formol ; hémateïne, éosine-orange).

FIG. 23. — Conduit excréteur du même sujet avec paroi bistratifiée. *a*., assise interne à cellules hautes ; *b*., assise profonde ; *c*., *d*., histiocytes dans la paroi épithéliale passant en *e*., *f*., dans le coagulum albumino-grasieux.

## PLANCHE VII

FIG. 24. — Femme de 42 ans, biopsie de la mamelle à la période prémenstruelle (Fixation au formol neutre ; hémateïne, éosine orange). En *a*., prolifération et ramification des conduits ; *b*., vésicules terminales avec des cellules sécrétantes qui ont élaboré le produit albumineux que l'on voit remplir la lumière de ses conduits ; *c*., *d*., stroma lobulaire nettement œdématié avec une légère infiltration lymphomonocytaire.

FIG. 25. — Jeune fille de 23 ans, biopsie de la mamelle à la période de l'intervalle (Fixation au formol neutre ; hémateïne, éosine-orange). Lobule mammaire en régression, stroma interlobulaire peu abondant et fibreux. *a*, *b*, vésicules terminales en régression ; *c*., régression plus avancée avec gonflement vacuolaire des cellules basilaires ; *d*., paroi commençant à s'effondrer.

## PLANCHE VIII

FIG. 26. — Jeune fille de 26 ans morte de tuberculose après aménorrhées prolongées. (Fixation formol ; hémateïne, éosine-orange).

Tous les lobules glandulaires sont en régression moyennement avancée avec persistance de la plupart des cavités glandulaires en *a, b, c*. En *d*, conduit excréteur ; *e*, conduit avec paroi en résorption plus avancée. Stroma scléreux et infiltré.

FIG. 27. — Lobules glandulaires en régression plus avancée que les précédents. En *a*, la lumière persiste, en *b*, paroi alvéolaire effondrée et amas de cellules compactes ; de même en *c* ; conjonctif fibreux *d*, ne se distinguant plus de l'interlobulaire.

FIG. 28. — Même sujet avec cavités glandulaires encore dilatées, double rangée épithéliale assez nette, tels que *a, b*, et coagula protidiques élaborés dans presque toutes les lumières ; *c*, dans une gangue conjonctive relativement fine et riche en cellules, l'ensemble formant un champ glandulaire assez bien conservé.

FIG. 29. — Dans le cartouche de la figure 26, amas de cellules profondément atrophiées entourées d'une vitrée épaisse représentant, chez le même sujet, une phase ultime d'involution d'un tube mammaire.

## PLANCHE IX

FIG. 30. — Sécrétion colostrale chez une femme morte après l'accouchement et n'ayant pas allaité (Fixation formol neutre ; hémateïne, éosine-orange). Groupe de vésicules terminales avec abondante sécrétion de graisse, accumulée en grosses boules apicales. En *a*, vésicules terminales avec grosses boules de graisse dans l'apex des cellules ; *b*, nombreuses cellules dépourvues de graisses, coagulum très important ; *c*, petite vésicule avec massues superapicales ; *d*, infiltration histiocytaire du stroma.

FIG. 31. — Chez le même sujet. (Fixation formol neutre ; mordantage au bichromate de potasse ; triple coloration de Prenant). En *a*, cellules avec mitochondries et plastes albuminoïdes ; *b*, massues super-apicales ; *c*, lympho-histiocyte en dehors de la vitrée, qui devient en *d*, corps granuleux en formation.

## PLANCHE X

FIG. 32. — Même sujet (Fixation formol neutre ; hémateïne, éosine-orange), montrant l'accumulation de la graisse en *a*, *b*., dans les cellules sécrétantes de l'alvéole ; les massues superapicales sont développées au-dessus de la boule de graisse.

FIG. 33. — Même sujet, montrant en *a*., l'issue de la graisse hors de la cellule sécrétante ; *b*., massues superapicales en formation ; *c*., grains protidiques du cytoplasme ; *d*., coagulum dépourvu de cellules.

## PLANCHE XI

FIG. 34. — Même sujet, même technique, en *a*., cellule venant d'évacuer sa graisse ; *b*., histiocyte en pénétration dans l'épithélium ; *c*., coagulum lipoprotidique de la cavité alvéolaire.

FIG. 35. — Même sujet, même technique, sécrétion colostrale dans un grand conduit. En *a*., un groupe de cellules lympho-histiocytaires, commençant en *b*. à se transformer en histiocytes, qui en *c*., *d*., augmentent progressivement de taille pour devenir en *e*, *f*, de volumineux corps granuleux. En *g*, énormes vacuoles qui renfermaient de la graisse dissoute par les réactifs séparés par des bandes d'une substance acidophile finement granuleuse.

FIG. 36. — Mamelle de Cobaye. (Fixation au liquide de Ciaccio ; triple coloration de Prenant) ; au troisième jour du sevrage, cellules en régression montrant les cristalloïdes protidiques isolés en *a*, ou par groupe en *b*.

## PLANCHE XII

FIG. 37. — Mamelle de Cobaye (Fixation formol neutre ; coloration hémateïne, éosine-orange) 48 heures après la tétée. En *a*, *b*, deux cellules en train d'évacuer les boules protidiques qui tombent dans le produit sécrété *c*.

FIG. 38. — Vésicule terminale de Cobaye (formol neutre ; triple coloration de Mallory), qui n'a pas nourri de 12 heures. Avec de nombreuses massues super-apicales surmontant les dômes qui se sont reformés depuis la tétée et qui ne sont pas décapités.

On les voit en *a*, se développer et en *b*, se détacher. En *c*, granulations intraprotoplasmiques.

FIG. 39. — Glande mammaire de Cobaye (formol neutre; hémateïne, éosine-orange), qui n'a pas nourri de 48 heures: *a*, colostrum avec corps granuleux; *b*, cellules venant d'excréter dont *a* va s'affaïsser; *c*, sécrétion lipidique intraprotoplasmique. En bas de l'alvéole, cellules affaïssées dont le dôme a disparu.

FIG. 40. — Même sujet, vésicule distendue par la sécrétion colostrale de sevrage; en *a*, *b*, grains protidiques intracytoplasmiques; *c*, corps granuleux du colostrum. Ici les dômes sont à peu près résorbés.

### PLANCHE XIII

FIG. 41. — Glande mammaire chez une femme opérée pour abcès rétro-mammaire, ayant nourri la veille de la biopsie (formol neutre; hémateïne, éosine-orange). Groupe de vésicules terminales distendues et limitées par des cellules cubiques, dont le protoplasme est creusé de nombreuses vacuoles inégales qu'occupaient de petites sphérules de graisses dissoutes en *a*, *b*, *c*, *d*, lympho-histiocytes à noyaux très colorés traversant la paroi épithéliale. Les dômes sont ici régressés.

FIG. 42. — Même sujet, même technique. Coupe montrant la constitution des cellules distendues par des sphérules adipeuses comme au cours de la sécrétion lactée, s'accumulant dans des dômes plus restreints, mais très nettement limitées comme en *a* et *b*; *c*, histiocyte en dedans de la vitrée.

### PLANCHE XIV

FIG. 43. — Même sujet, même technique. Coupe montrant en *a*, *b*, l'importance des boules albuminoïdes intra-cytoplasmiques et éliminées dans la lumière *c*; en *d*, lympho-histiocyte ayant pénétré dans l'épithélium.

FIG. 44. — Mamelle d'une Femme morte d'infection puerpérale. Fixation liquide de Bouin; hémateïne, éosine-orange). En *a*, prolifération de la couche superficielle donnant naissance à des cellules en croissant que l'on retrouve libres dans le coagulum central de l'alvéole *b*; en *c*, *d*, polynucléaires neutrophiles; *e*, *f*, lympho-histiocytes dans la paroi alvéolaire.



## GROSSISSEMENTS DES MICROPHOTOGRAPHIES

*Fig. 10*, G. = 298; *Fig. 11*, G. = 970; *Fig. 12*, G. = 970;  
*Fig. 13*, G. = 190; *Fig. 14*, G. = 190; *Fig. 15*, G. = 1000;  
*Fig. 16*, G. = 7; *Fig. 17*, G. = 600; *Fig. 18*, G. = 515;  
*Fig. 19*, G. = 575; *Fig. 20*, G. = 540; *Fig. 21*, G. = 1300;  
*Fig. 22*, G. = 530; *Fig. 23*, G. = 650; *Fig. 24*, G. = 130;  
*Fig. 25*, G. = 150; *Fig. 26*, G. = 130; *Fig. 27*, G. = 130;  
*Fig. 28*, G. = 130; *Fig. 29*, G. = 450; *Fig. 30*, G. = 200;  
*Fig. 31*, G. = 1220; *Fig. 32*, G. = 950; *Fig. 33*, G. = 950;  
*Fig. 34*, G. = 1100; *Fig. 35*, G. = 670; *Fig. 36*, G. = 1050;  
*Fig. 37*, G. = 1050; *Fig. 38*, G. = 710; *Fig. 39*, G. = 1000;  
*Fig. 40*, G. = 600; *Fig. 41*, G. = 420; *Fig. 42*, G. = 800;  
*Fig. 43*, G. = 1000; *Fig. 44*, G. = 453.





# PLANCHE II

*Fig. 10*

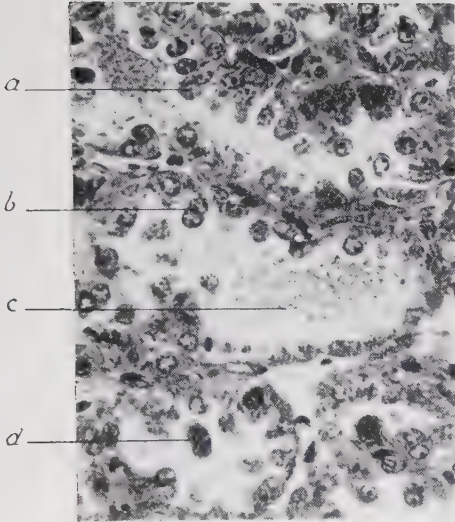


*Fig. 11*

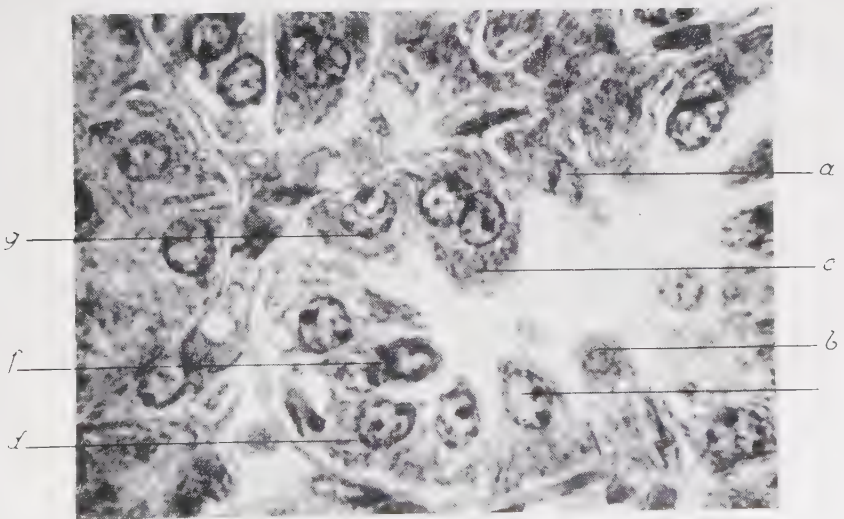
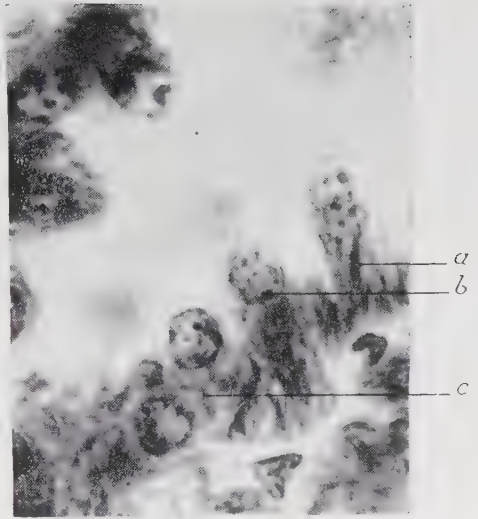


*Fig 12*



PLANCHE III

*Fig. 13*

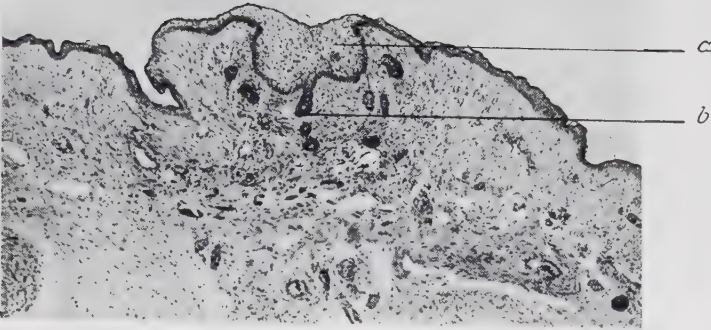


*Fig. 14*

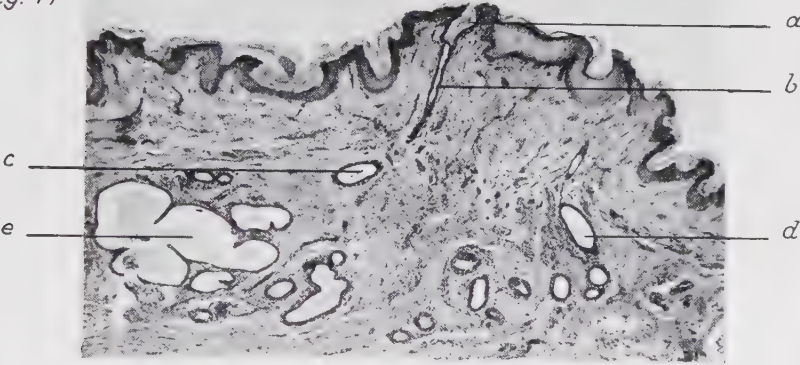


*Fig. 15*

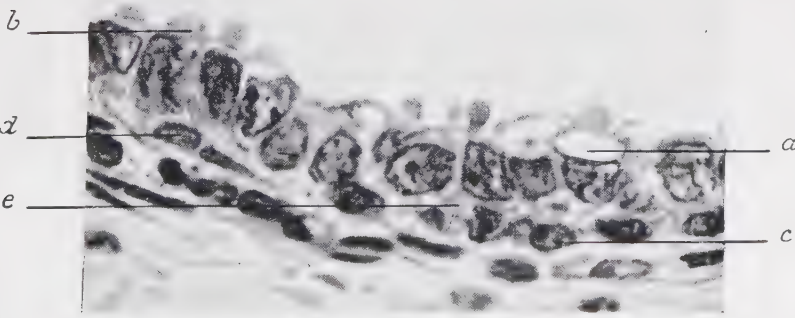






PLANCHE IV

*Fig. 16*

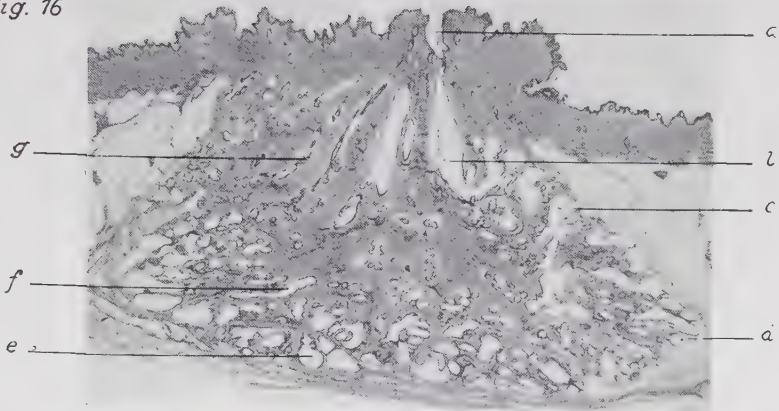


*Fig. 17*

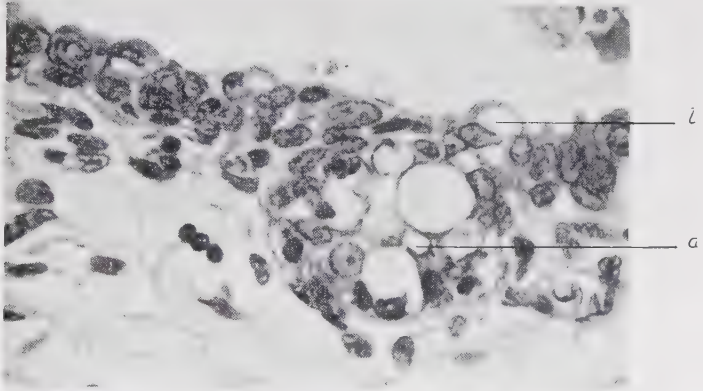


*Fig. 18*

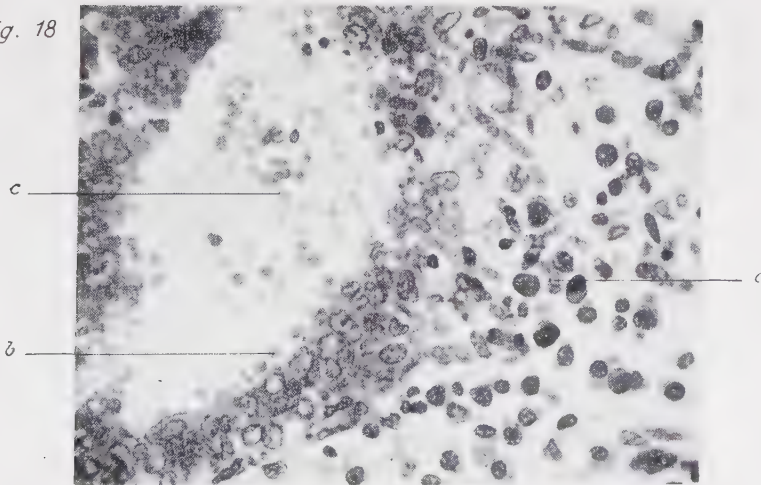




PLANCHE V

*Fig. 19*

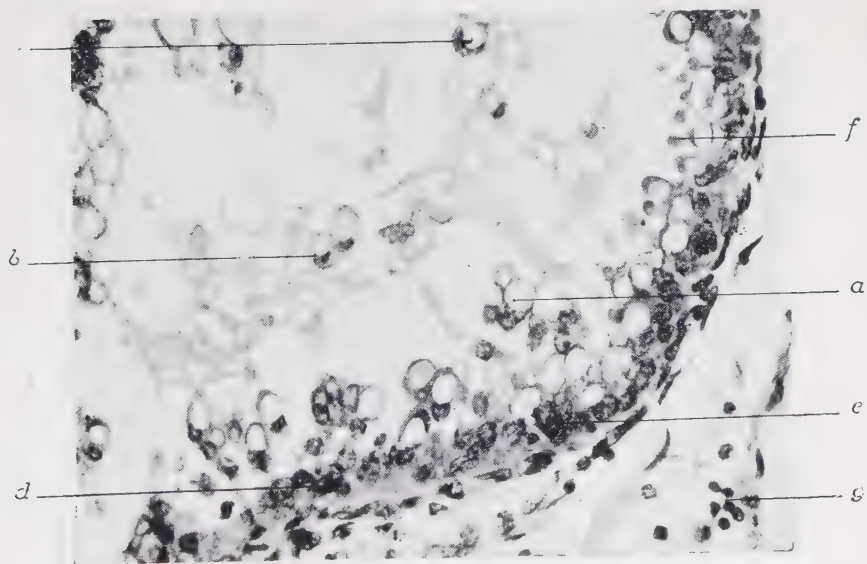
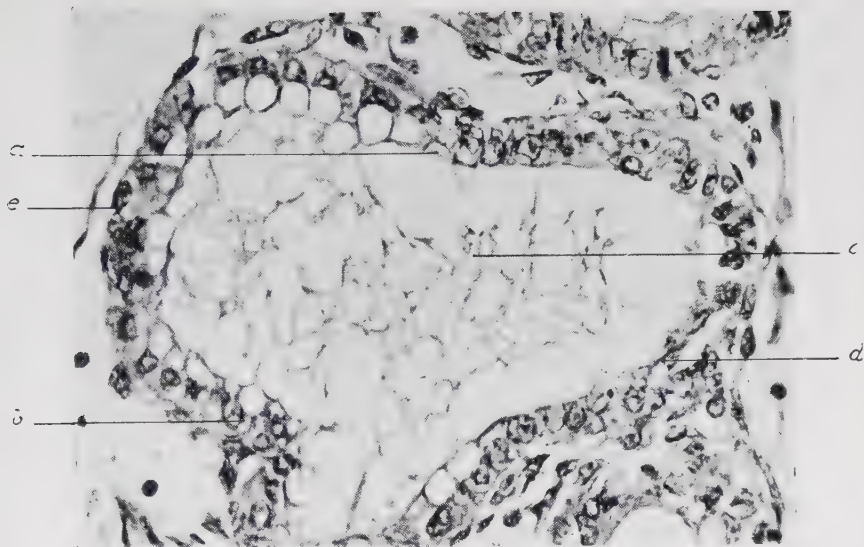


*Fig. 20*



# PLANCHE VI

*Fig. 21*

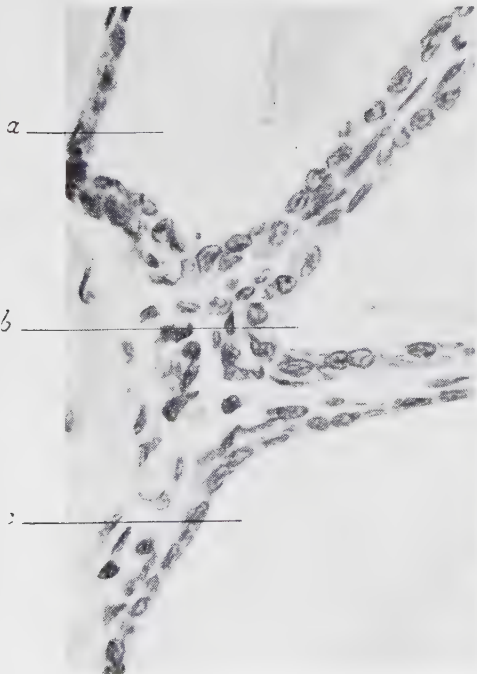
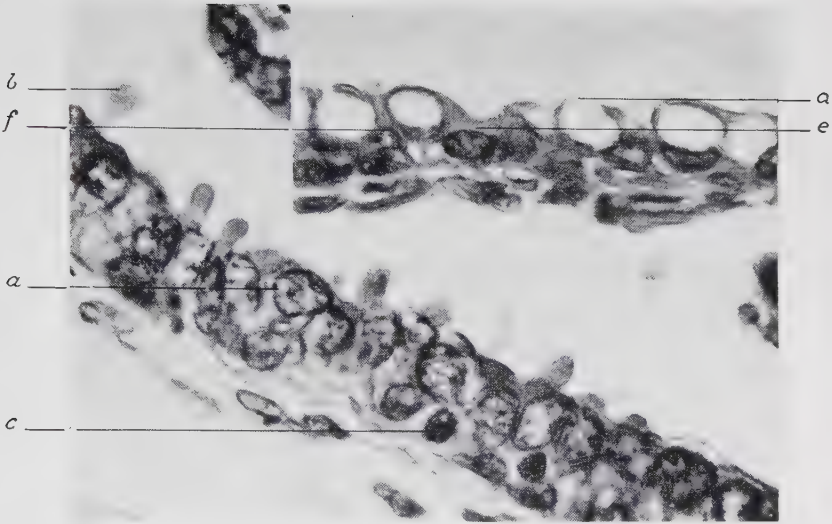


*Fig. 22*

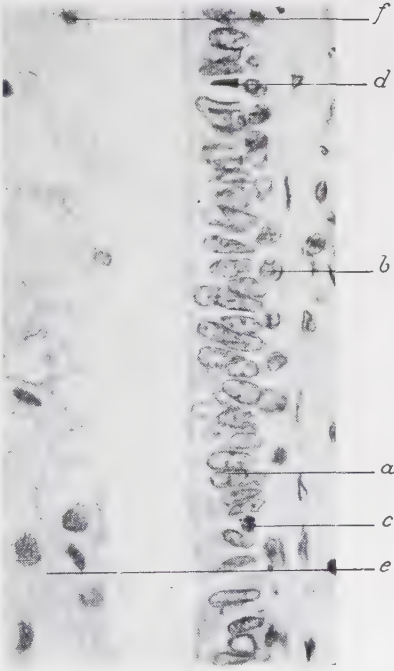


*Fig. 23*





PLANCHE VII

*Fig. 24*

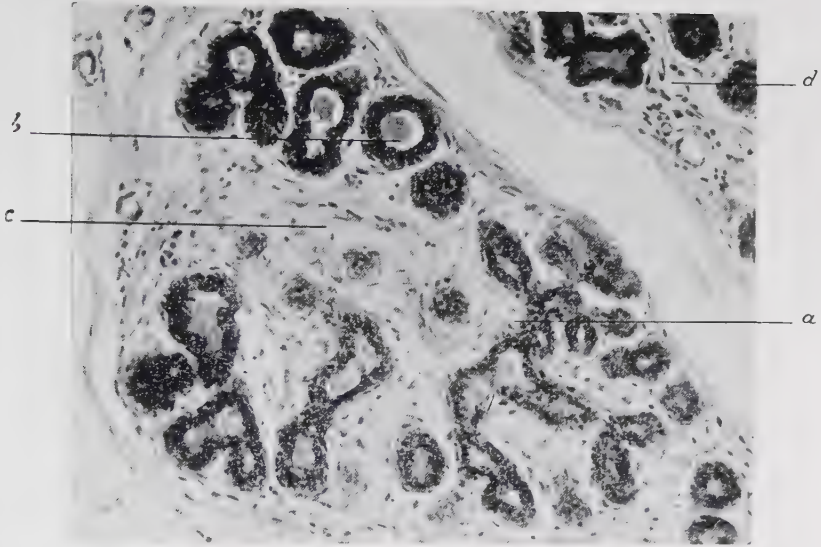


*Fig. 25*



# PLANCHE VIII

Fig. 26

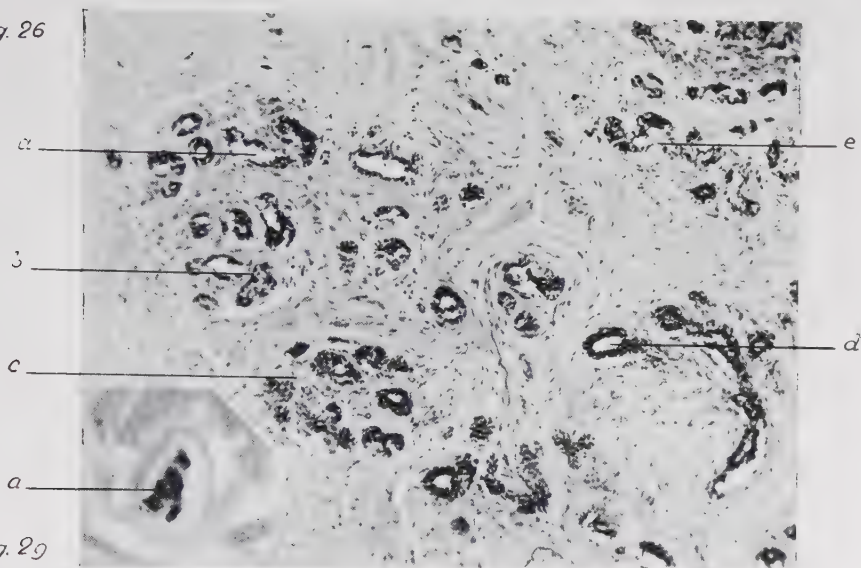


Fig. 29

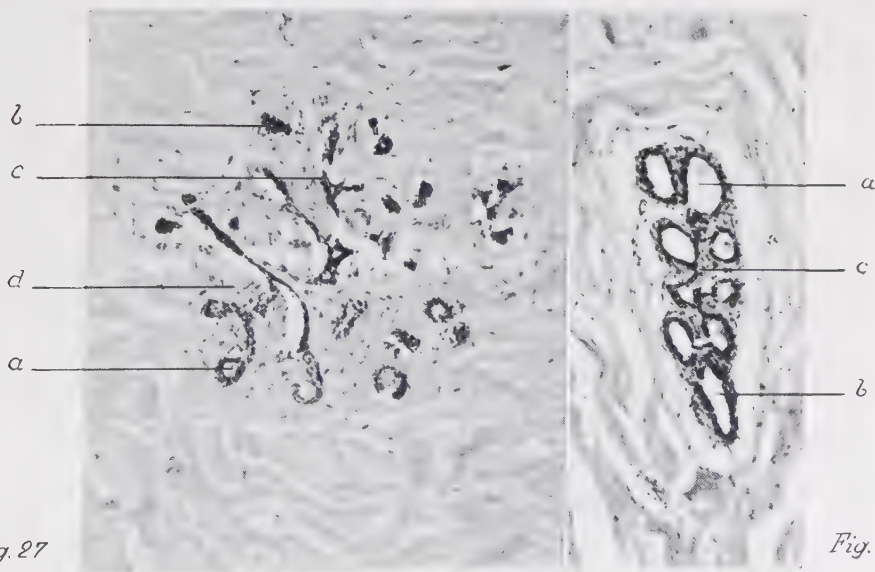




*Fig. 30*

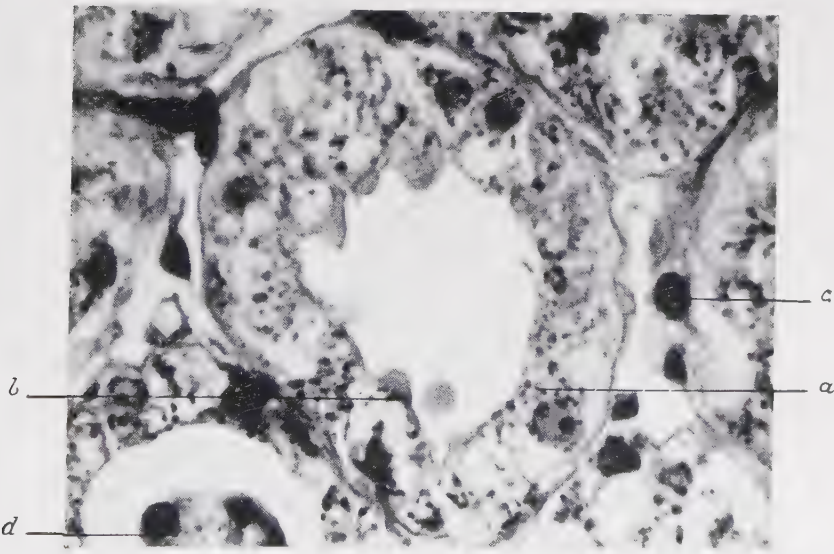
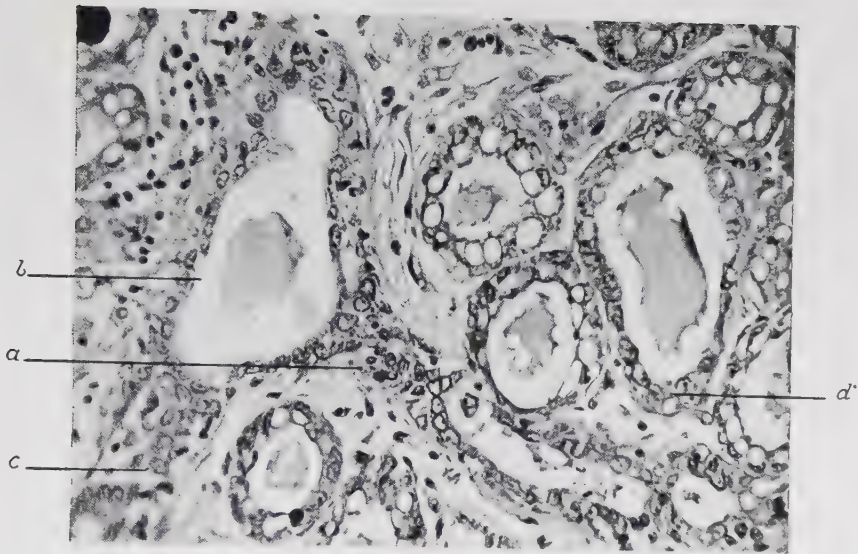


*Fig. 31*





*Fig 32*

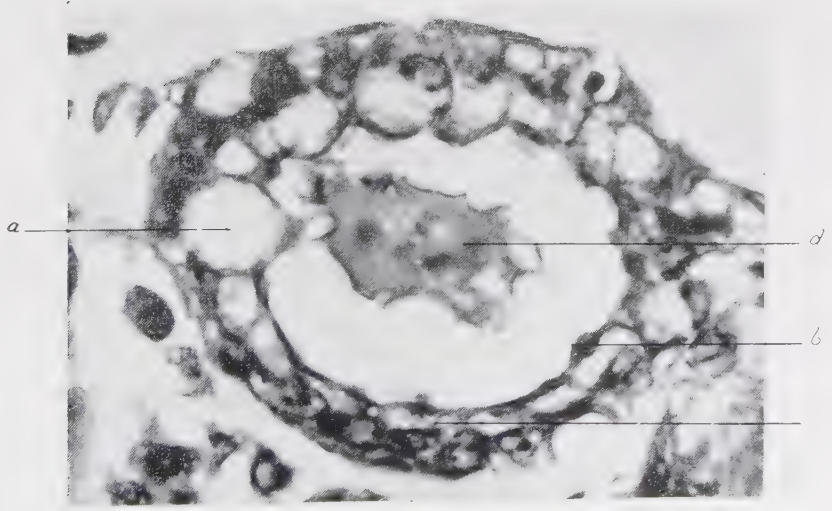
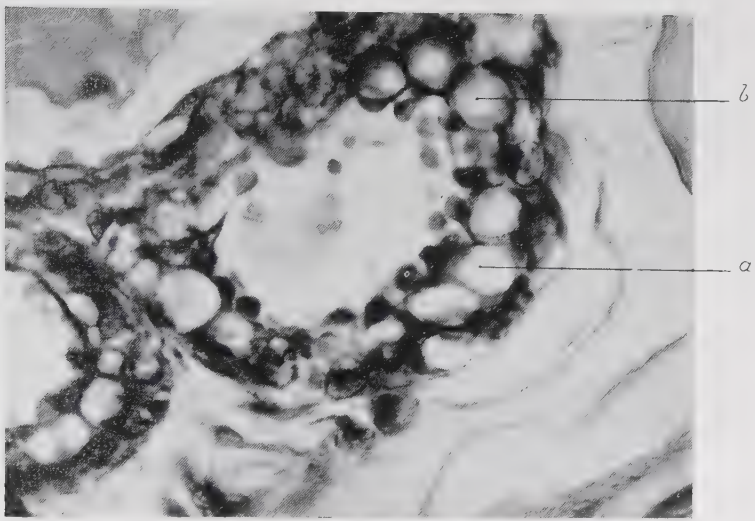


*Fig 33*



PLANCHE XI

*Fig. 34*

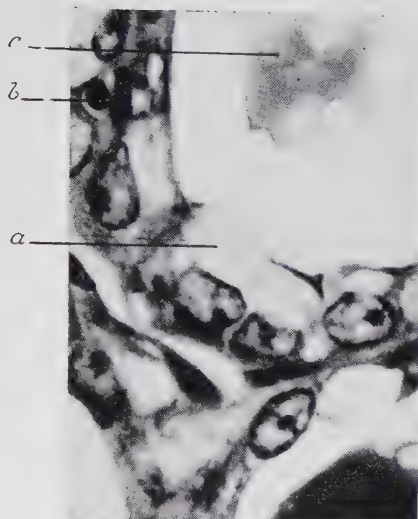


*Fig. 36*

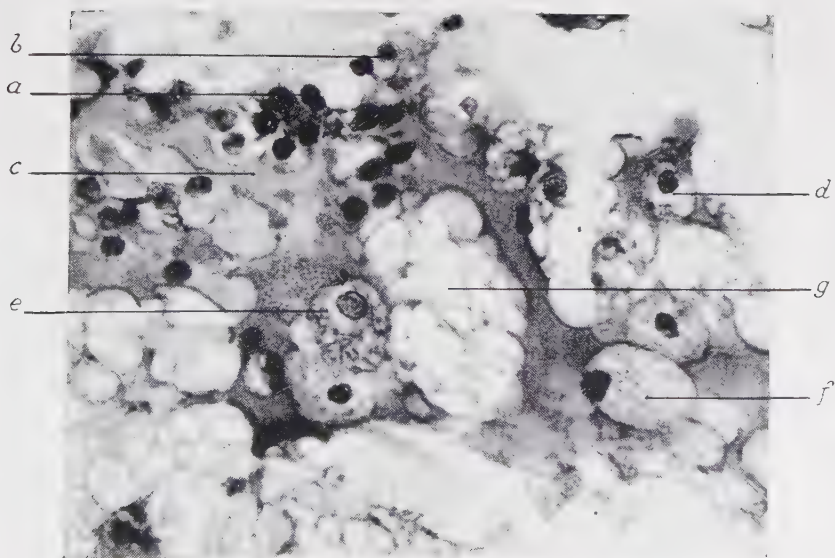
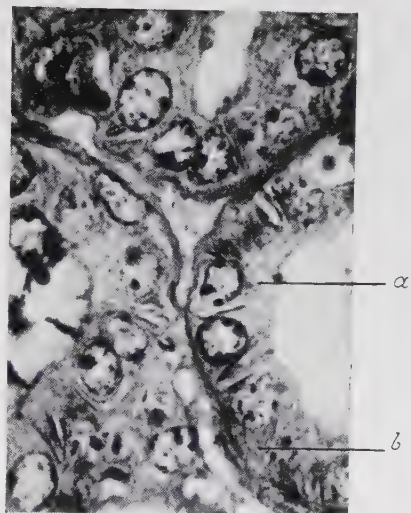


*Fig. 35*



PLANCHE XII

*Fig. 37*

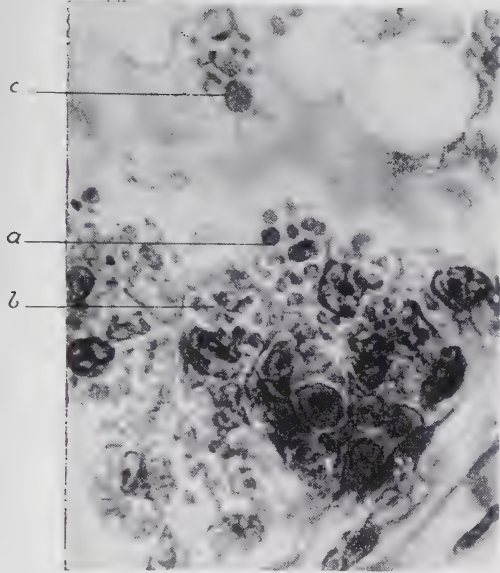


*Fig. 38*

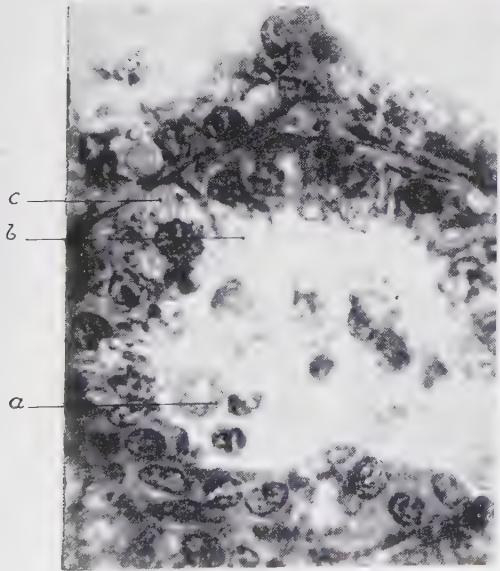
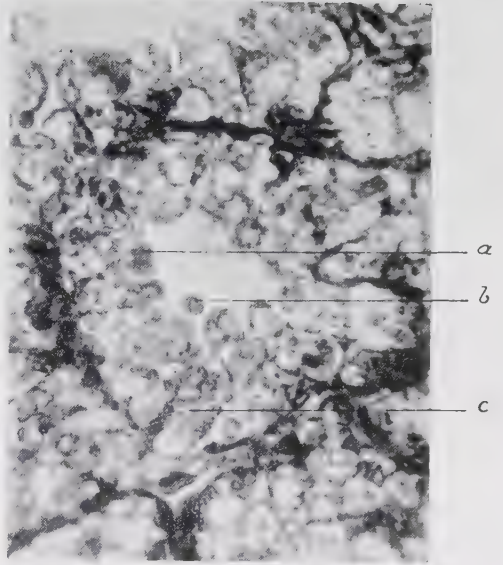


*Fig. 39*

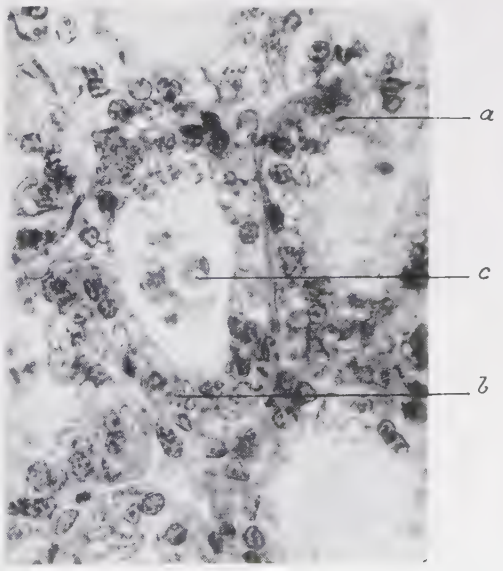


*Fig. 40*





PLANCHE XIII

*Fig. 41*

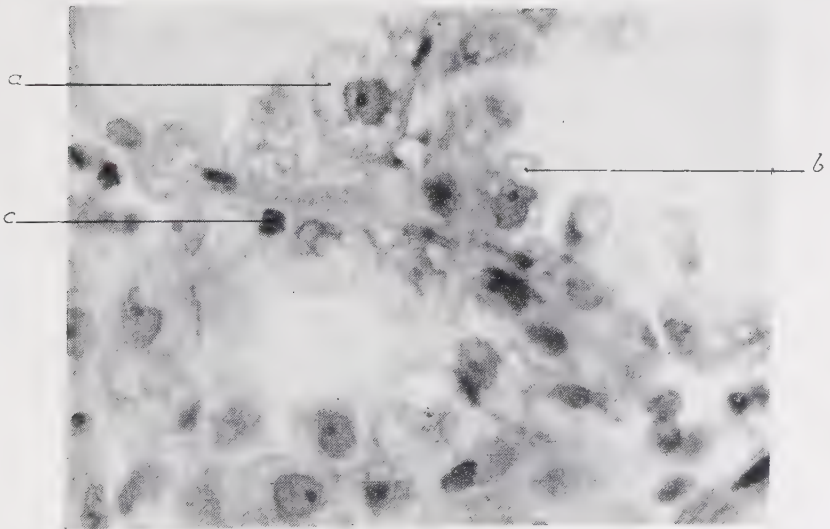
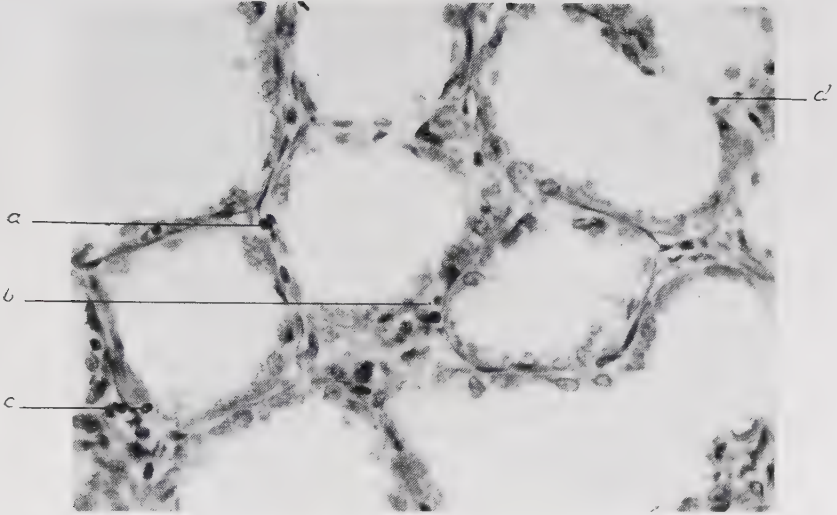


*Fig. 42*



PLANCHE XIV

*Fig. 43*

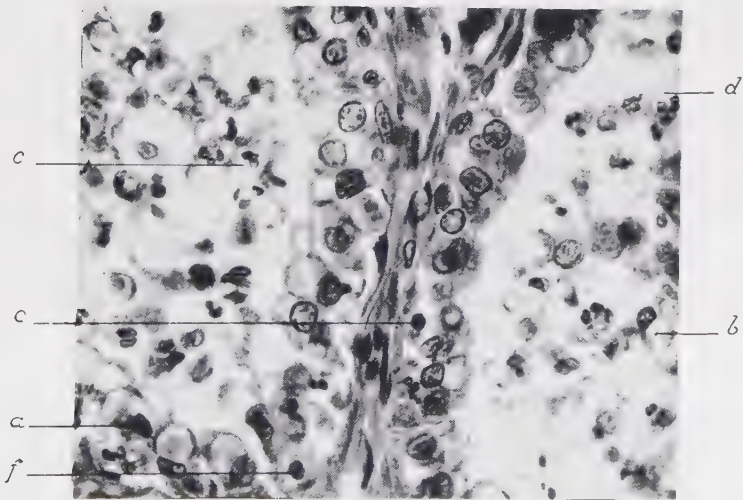
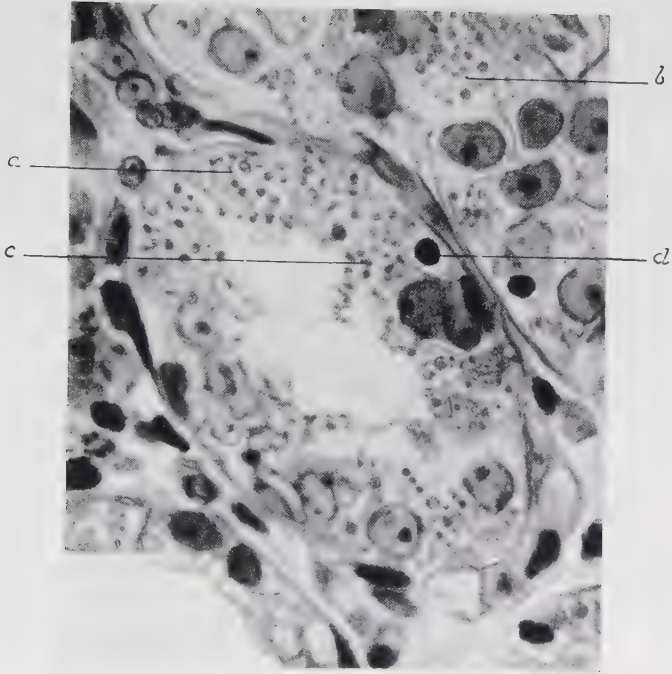


*Fig. 44*



## INDEX BIBLIOGRAPHIQUE DES AUTEURS CITES

- ALTMANN (R.). — Die Elementarorganismen und ihre Beziehung zu den Zellen. 2° Aufl. *Leipzig*, 1894.
- ANCEL (P.) et BOUIN (P.). — 1° Recherches sur les fonctions du corps jaune gestatif ; 2° Sur le déterminisme du développement de la glande mammaire au cours de la gestation. *Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, 1911, t. 13, p. 31-41.
- ARNOLD (J.). — Die Morphologie der Milch und Colostrumsekretion. *Ziegl. Beitr. zur pathol. Anat. und zur allg. Pathol.*, 1905, t. 38, p. 421-448.
- Ueber Plasmastrukturen und ihre funktionelle Bedeutung. *Jena*, 1914.
- ASCHOFF (L.) et KIYONO. — Zur Frage der grossen Mononucleären. *Fol. haematologica*, 1913, *Arch.*, t. 15, p. 383-390.
- BAB (H.). — Die Colostrumbildung als physiologisches Analogon zu Entzündungsvorgängen. *Diss. Berlin*, 1904.
- BARFURTH (D.). — Zur Entwicklung der Milchdrüse. *Med. Inaug. Diss. Bonn*, 1882.
- BASCH (K.). — Beiträge zur Kenntniss des menschlichen Milchapparates. *Arch. für Gynäk.*, 1893, t. 44, p. 15-54.
- BAUER (Th.). — Zur normalen und pathologischen Anatomie und Histologie der menschlichen Brustwarze. *Ziegl. Beitr. zur pathol. Anat. und zur allg. Pathol.*, 1916, t. 62, p. 233-264.



- BEAMS (H. W.). — Studies on the Golgi apparatus of the mammary Gland. *Science*, 1927, t. 66, p. 306.
- BEIGEL (H.). — Ueber die mikroskopische Zusammensetzung der Milch des Weibes. *Virch. Arch. für pathol. Anat. und Physiol.*, 1868, t. 42, p. 442-444.
- BENDA (C.). — Das Verhältniß der Milchdrüse zu den Hautdrüsen. *Dermat. Zeitschr.*, 1893, t. 1, p. 34-110.
- BENECKE (R.). — Zur Histologie der fötalen Mamma und der gutartigen Mammatumoren. *Festschrift de J. Orth. Berlin*, 1903, p. 570-606.
- BENOIT (J.). — Sur la participation de cellules glandulaires lipopexiques interacineuses à l'élaboration du lait, chez la Souris blanche. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, t. 86, p. 609.
- BERBERICH (J.) et JAFFÉ (R.). — Der Lipoidstoffwechsel der Ovarien mit besonderer Berücksichtigung des Menstruationszyklus nebst Untersuchungen an Nebennieren und Mamma. *Zeitschr. Korstit. lehre.*, 1924, t. 10, p. 1-27.
- BERK (F.). — Beitrag zur Kenntnis der ersten Anlage der menschlichen Brustdrüse. *Med. Inaug. Diss. Greifswald*, 1903.
- BERKA (F.). — Untersuchungen über menschliches Colostrum. *Virch. Arch. für pathol. Anat. und Physiol.*, 1911, t. 205, p. 59-70.
- Die Brustdrüse verschiedener Alterstufen und während der Schwangerschaft. *Frankf. Zeitschr. für Pathol.*, 1911, t. 8, p. 203-256.
- BERRES. — Mikroskopische Anatomie. 1836.
- BERTKAU (F.). — Ein Beitrag zur Anatomie und Physiologie der Milchdrüse. *Anat. Anz.*, 1907, t. 30, p. 161-180.

- BINET (L.) et VERNE (J.). — Recherches histophysiologiques sur le sort de l'huile injectée dans le tissu sous-cutané. *Ann. d'Anat. Pathol.*, 1927, t. 4, p. 1-8.
- BIZZOZERO (G.) et OTTOLENGHI (D.). — Histologie der Milchdrüse. *Ergebnisse der Anat. und Entwicklungsgesch.*, 1900, t. 9, p. 253-296.
- BIZZOZERO (G.) et VASSALE (G.). — Sulla produzione e nella rigenerazione fisiologica degli elementi ghiandolari. *Arch. per le Scienze med.*, 1887, t. 11, p. 195-254 (voir aussi in *Virchow's Arch.*, 1887, t. 111, p. 155-214).
- BLOOM (W.). — Mammalian Lymph in Tissue Culture. From Lymphocyt to Fibroblast. *Arch. für experim. Zellforsch.*, 1928, t. 5, p. 269-307.
- BOUIN (P.) et BOUIN (M.). — Sur la présence et l'évolution des formations ergastoplasmiques dans les cellules séminales de *Lithobius forficatus* (Linn.). *Bibl. Anat.*, 1899, t. 7, p. 141-150.
- BOURGEOIS (C.). — Contribution à l'étude des leucocytes du lait. *Le Lait*, 1927, t. 7, p. 525-532 ; 640-655 ; 747-759 ; 851-864.
- BRATIANU (S.) et GUERRIERO (C.). — Sur le pouvoir phagocytaire des cellules épithéliales de la glande mammaire. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 1930, t. 190, p. 1529.
- BRESSLAU (E.). — Weitere Untersuchungen über Ontogenie und Phylogenie des Mammaapparates der Säugetiere (Die Bedeutung der Michlinie). *Anat. Anz.*, 1902, t. 21, p. 178-189.
- BROMAN (I.). — Normale und abnorme Entwicklung des Menschen. *Wiesbaden*, 1911.
- BROUHA. — Les phénomènes histologiques de la sécrétion lactée. *Anat. Anz.*, 1905, t. 27, p. 464-467.
- Recherches sur les diverses phases du développement et de l'activité de la mamelle. *Arch. de Biol.*, 1905, t. 21, p. 459-605.

- CAMERER et SÖLDNER. — Analysen der Frauenmilch. *Zeitschr. für Biol.*, 1896, t. 33, p. 915-917.
- CHAMPY (Ch.). — Le caractère ambosexuel des hormones génitales et ses conséquences. *Bull. Acad. Méd.*, 1935, t. 113, p. 915-917.
- COËN. — Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der Milchdrüse. *Zieglers Beitr. zur pathol. Anat. und zur allg. Pathol.*, 1888, t. 2, p. 83-100.
- COHN (M.). — Zur Morphologie der Milchdrüse. *Virch. Arch. für pathol. Anat. und Phys.*, 1900, t. 162, p. 187 à 206, et 406 à 443.
- CORNING (H. K.). — Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. 2<sup>e</sup> Aufl. *München*, 1925.
- COURRIER (R.). — Les hormones sexuelles femelles. Rapport à la *Réunion plénière de la Soc. de Biol.*, 1931, t. 107, p. 1367-1412.
- Recherches sur le mécanisme de la crise génitale du nouveau-né. *Proced. of the second internat. Congr. for Sex Research.*, 1930, p. 352-356.
- COWDRY (E. V.). — The general functional significance of mitochondria. *Am. Journ. Anat.*, 1916, t. 19, p. 423-446.
- Surface film theory of the function of mitochondria. *Amer. Naturalist.*, 1926, p. 157-165.
- CURTIS. — Le développement de la mamelle et du mamelon. *Rev. Biol. du Nord de la France*, 1889, t. 1, p. 441-457.
- CZERNY (A.). — Ueber die Brustdrüsensekretion beim Neugeborenen, und über das Verhältnis der sogenannten Colostrumkörperchen zur Milchsekretion. Festschr. für E. HENOCH, in *Pädiatr. Arb.* Berlin, 1890, p. 194-226.
- Ueber das Colostrum. *Prager Med. Wochschr.*, 1890, t. 15, p. 401-402, 416-418.

- CZERNY et KELLER. — Des Kindes Ernährung. T. 1, Wien., 1923.
- DA FANO (C.). — On Golgi's apparatus in different physiological conditions of the mammary gland. *Journ. Physiol.*, 1922, t. 56, p. 459-476.
- DIECKMANN (H.). — Ueber die Histologie der Brustdrüse bei gestörtem und ungestörtem Menstruationsablauf. *Virch. Arch. für pathol. Anat. und Physiol.*, 1925, t. 256, p. 321-356.
- DIETRICH (E. F.). — Bemerkung zur vorstehenden Erwiderung des Herrn Rosenberg. *Deutsch. Zeit. Chir.*, 1926, t. 198, p. 132.
- DIETRICH (E. F.). — Untersuchungen über das Verhalten der menschlichen Brustdrüse im ersten Lebensjahre. *Virch. Arch. für pathol. Anat. und Physiol.*, 1927, t. 264, p. 486-497.
- DONNÉ (A.). — Du lait et en particulier de celui des nourrices. Paris, 1837 (voir aussi : Cours de Microscopie, Paris, 1844).
- DOUBROW (S.). — Rapports entre les caractères des tumeurs mammaires et les phases sécrétoires de la glande normale. *Bull. hist. appl.*, 1925, t. 2, p. 51-64.
- Contribution cytologique à l'étude des stades initiaux des tumeurs du sein. *Thèse méd. Lyon*, 1924.
- DUBREUIL (G.). — Transformation directe des mitochondries et des chondriocontes en graisse dans les cellules adipeuses. *C. R. Soc. Biol.*, 1911, t. 70, p. 264.
- Le chondriome et le dispositif de l'activité sécrétoire aux différents stades du développement des éléments cellulaires de la lignée connective descendant du lymphocyte. *Arch. Anat. micr.*, 1913, t. 15, p. 53-151.

- DUCLERT (L.). — Etude histologique de la sécrétion lactée. *Th. méd. Montpellier*, 1893.
- DUESBERG (J.). — Plastosomen, « apparato reticolare interno » und Chromidialapparat. *Ergebn. der Anat. u. Entwicklungsgesch.*, 1912, t. 20, p. 567-916.
- DUVAL (R.). — De la sécrétion de la mamelle non puerérale. *Thèse méd. Paris*, 1881.
- DUVERNOY. — Comment. Petropol., 1751, t. 14, p. 200.
- EGGELING (H. VON). — Die Milchdrüse, in : *Handb. der mikr. Anat. des Menschen* de VON MÖLLENDORFF, Berlin, 1927, t. III, 1<sup>re</sup> part., p. 117-153.
- EMMEL (V. E.), WEATHERFORD (H. L.) et STREICHER (M. H.). — Leucocytes and lactation. *Am. Journ. Anat.*, 1916, t. 38, p. 1-39.
- EPSTEIN. — Ueber die Milien im Gesichte der Neugeborenen. *Centr. Zeitschr. für Kinderheilk.*, 1879.
- ERNST (M.). — Die physiologischen Rückbildungsercheinungen in der weiblichen Brustdrüse nach Gravidität und Menstruation. *Frankf. Zeit. für Pathol.*, 1925, t. 31, p. 500-506.
- FABRIS (I.). — Tumefazione mammaria e secrezione latte del neonato. *Pediatria*, 1927.
- FINKELSTEIN (H.). — Lehrbuch der Säugelingskrankheiten. 3<sup>e</sup> Ed., Berlin, 1924.
- FLEMMING. — Ueber die Bildung von Richtungsfiguren in Säugethiereiern beim Untergange Graaf'scher Follikel. *Arch. für Anat. und Phys. Anat. Abth.*, 1885, p. 221-245.
- FLORENTIN (P.). — Réactions des cellules adipeuses du tissu conjonctif périmammaire au cours de la rétention lactée. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. 120, p. 147.
- FRANCESCON (A.). — Tissuto reticolare, istiociti mammarii et colostro. *Monit. Zool. Ital.*, 1934, p. 45-102.

- FRANK, ROBERT (T.) et UNGER (A.). — An experimental study of the causes which produce the growth of the mammary gland. *Arch. of internal. med.*, 1911, t. 7, p. 812-838.
- FROMMEL. — Histologie der Milchdrüse. *Verhandl. d. deutsch. Ges. für Gynäkol.*, 1892, p. 391-393.
- FÜRSTENBERG (M.). — Die Milchdrüsen der Kuh. *Leipzig*, 1868.
- GARNIER (Ch.). — Contribution à l'étude de la structure et du fonctionnement des cellules glandulaires séreuses. Du rôle de l'ergastoplasme dans la sécrétion. *Th. méd. Nancy*, 1899.
- GATENBY (J. B.). — The cytoplasmic inclusions of the germ cells. VII. The modern technique of cytology. *Quart. jour. micr. Sc.*, 1920, t. 64, p. 267-301.
- GAUTHIER. — Ein Fall von Milchsecretion aus den Brüsten an Stelle der Menstruation bei einem jungen Mädchen. Ref.: *Zbl. Gynäk.*, 1904, p. 127.
- GEGENBAUR (C.). — Bemerkungen über die Milchdrüsenpapillen der Säugethiere. *Jen. Zeitschr. für Naturwiss.*, 1873, t. 7, p. 204-217.
- GENSER (Th. von). — Untersuchungen des Sekrets der Brustdrüse (Galactostase) eines neugeborenen Kindes. *Jarhb. für Kinderheilk.*, 1875.
- GIROUD (A.). — Les substances à fonction sulfhydrile du protoplasme. *Protoplasma*, 1931, t. 12, p. 23-41.
- Polarité cellulaire et appareil de Golgi. *Bull. hist. appl.*, 1928, t. 5, p. 146-152.
- GRANEL (F.). — Remarques histo-physiologiques sur la menstruation fœtale. *Languedoc Médical*, 1935, t. 18, p. 100-106.
- GRÉGOIRE (Ch.). — Contribution à l'étude des corpuscules du colostrum. *Arch. d'Anat., d'Histol. et d'Embryol.*, 1931, t. 13, p. 67-127.



GRUBER (G. B.). — Ueber die BrustdrüSENSCHWELLUNG der Neugeborenen (Zugleich extramedulläre Blutbildung). *Zeitschr. für Kinderheilk.*, 1921, t. 30, p. 336-362.

- Beitrag zur Histologie und Pathologie der Mamma. *Virch. Arch. für pathol. Anat. und Physiol.*, 1924, t. 248, p. 397-426.

GRYNFELTT (E.). — Etude histologique d'une galactocèle. *Soc. Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 19 et 26 mars 1920, in *Montpellier Médical*, 1920, t. 41, p. 439-443 et 463-473.

- Amitoses et noyaux géminés dans les revêtements malpighiens. *C. R. Assoc. Anat.*, 26<sup>e</sup> Réunion, Varsovie, 1931, p. 215-227.

- Les constituants morphologiques de la cellule dans le cancer. *Biol. médicale*, 1935, t. 25, p. 353-454.

GRYNFELTT (J.). — Contribution à l'étude histologique de la mamelle en période de pré-lactation. *C. R. Assoc. Anat.*, 28<sup>e</sup> Réunion, Lisbonne, 1933, p. 394-398.

- Note histologique sur la glande mammaire d'une primipare à terme n'ayant pas allaité. *C. R. Assoc. Anat.*, 29<sup>e</sup> Réunion, Bruxelles, 1934, p. 301-308.

- Sur les sécrétions albuminoïdes de la glande mammaire de la Femme au cours de la sécrétion colostrale. *C. R. Assoc. Anat.*, 30<sup>e</sup> Réunion, Montpellier, 1935, p. 243-249.

- Sur les cristoalloïdes de la glande mammaire. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 1936, t. 202, p. 1300.

- Sur le cycle menstruel de la mamelle chez la Femme. *Comm. au Congr. des Soc. Savantes, Montpellier*, 17 avril 1936 (à l'impression).

GUILLEBEAU (A.). — Die Neubildung von Drüsenzellen in der Milchdrüse ist ein wichtiger Vorgang bei

- der Sekretionsfähigkeit dieses Organs. *Virch. Arch. für pathol. Anat. und Physiol.*, 1916, t. 221, p. 1-14.
- GUILLIERMOND (A.). — Le chondriome, in *Actualités Scientifiques et Industrielles*, Paris, 1934.
- GUTHRIE (M. J.). — Cytoplasmic inclusions in cross-activated eggs of teleost. *Zeit. für Zellforsch. und mikr. Anat.*, 1925, t. 2, p. 347-381.
- HALBAN (J.). — Die innere Sekretion am Ovarium und Placenta, und ihre Bedeutung für die Funktion der Milchdrüse. *Arch. für Gynäkol.*, 1905, t. 75, p. 353-441.
- HAYASHI (S.). — Ueber die Colostrumkörperchen. *Jap. J. Med. Sc. Abstr.*, 1925, t. 2, n° 34.
- HEIDENHAIN (R.). — Die Milchabsonderung. In HERMANN'S. *Handb. der Physiol.*, t. 5, Leipzig, 1880.
- HENLE. — Allgemeine Anatomie. 1841 (trad. JOURDAN, Paris, 1843).
- HOELAND. — Ueber die Hexenmilch und die histologischen Veränderungen in den Brüsten des Neugeborenen. *Monatschr. Geburtsh. und Gynäk.*, 1927, t. 77, p. 114-120.
- HOHLFELD (M.). — Ueber die Bedeutung des Colostrums. *Arch. für Kinderheilk.*, 1907, t. 46, p. 161-227.
- HORN (A.). — Das Epithel der Ausführungsgänge der weiblichen Milchdrüse. *Anat. Anz.*, 1930, t. 70, p. 1-22.
- HOVEN (H.). — Du rôle du chondriome dans l'élaboration des grains de sécrétion de la glande mammaire. *Anat. Anz.*, 1911, t. 39, p. 321-326.
- Contribution à l'étude du fonctionnement des cellules glandulaires. Du rôle du chondriome dans la sécrétion. *Arch. für Zellforsch.*, 192, t. 8, p. 555-611.
- JAKOWSKI (S. M.). — Ueber die Milchdrüse des Menschen und der Tiere. *Sitzungsber. der Aakad. der Wissensch. Krakau*, 1880, t. 7, p. 158-190.

- JAQUET et RONDEAU. — La vernix caseosa, l'héredoséborrhée et l'acné fœtale. *Ann. de Dermat. et de Syphiligr.*, 1905, t. 6, p. 33-61.
- JAROSCHKA (H.). — Ein Beitrag zur Kenntniss der Secretionsvorgänge der Brustdrüse von Säugeligen. *Monatschr. für Kinderheilk.*, 1929, t. 42, p. 523-527.
- JEFFERS (K. R.). — Cytology of the Mammary Gland of the albino Rat. I Pregnancy, lactation and Involution. *Am. Journ. of Anat.*, 1935, t. 56, p. 257-277. — II. Experimentally induced conditions. *Ibid.*, p. 279-303.
- JOLLY (J.). — *Traité technique d'hématologie*, 1923, t. 1.
- JOYET-LAVERGNE (P. H.). — Sur la mise en évidence des zones d'oxydation dans la cellule animale. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 110, p. 663.
- La recherche des zones d'oxydation dans la cellule végétale. *Ibid.*, p. 918.
- Une théorie nouvelle sur le mécanisme des oxydo-réductions cellulaires. *C. R. Ac. Sc. Paris*, 1934, p. .
- KADKIN (P. K.). — Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Milchdrüse und ihrer aktiven Perioden. *Thèse méd. Saint-Pétersbourg*, 1890.
- KALLAS et LIPSCHÜTZ (A.). — Ueber Hyperfeminisierung beim Kaninchen. *Bull. Histol. appl.*, 1929, t. VI, p. 273-285.
- KEHRER. — Zur Morphologie des Milchcaseins. *Arch. für Gynäk.*, 1871, t. 2, p. 1-28.
- KEIFFER. — Recherches sur l'anatomie et la physiologie de la mamelle. *Bull. Soc. belge de Gynéc. et d'Obst.*, 1901-1902.
- La glande mammaire chez le fœtus et chez le nourrisson. *Soc. Obst. de France*, 1902.

- KESTNER (A.). — Ueber die physiologische Formation der Brustdrüse im frühen Kindesalter. *Russ. path. Gesellsch. in Moskau*, 1927. (Ref. in *Centralbl. für all. path.*, 1928, t. 42, p. 559).
- KOHN (A.). — Synkainogenese. *Arch. für Entwicklungsmech. der Organ.*, 1914, t. 39, p. 112-130.
- KOLESSNIKOW (N.). — Die Histologie der Milchdrüse der Kuh und die pathologisch-anatomischen Veränderungen derselben bei der Perlsucht. *Virch. Arch. für Pathol. Anat. und Pysiol.*, 1877, t. 70, p. 531-546.
- KÖLLIKER (A.). — Mikroskopische Anatomie. *Leipzig*, 1852, t. 1.
- Beiträge zur Kenntniss der Brustdrüse Verhandl. der phys. med. Gesellsch. Würzburg, 1880, N. F., t. 14, p. 141-158.
- Handbuch der Gewebelehre des Menschen, 6<sup>e</sup> éd., t. 3 (par Von EBNER), Leipzig, 1902.
- KOLMER (W.). — Ueber einige durch Ramon y Cajal's Uran-Silbermethode darstellbare Strukturen und deren Bedeutung. *Anat. Anz.*, 1916, t. 48, p. 506-529.
- KOLOSSOW (A.). — Eine Untersuchungsmethode der Epithelgewebes, besonders der Drüsenepithelien und die erhaltenen Resultate. *Arch. für mikr. Anat. und Entwicklungsgesch.*, 1898, t. 52, p. 1-44.
- KONOPACKI. — Sur le comportement des mitochondries au cours du développement de la Grenouille. *Bull. d'histol. appl.*, 1927, t. 4, p. 40-50.
- KOYAMA. — Morphologische Studien über Fette der Haut, und ihre angehörigen Drüsen und der Milch bei Menschen und Tieren. *Mitt. aus dem pathol. Institut der Med. Fac. Nigata*, 1928, fasc. 7 (en japonais). Résumé en allemand, p. 1-11.

- KRAUSE (W.). — Article Brustdrüse in t. I du Handbuch der menschlichen Anatomie von C. F. Th. KRAUSE. Hannover, 1881.
- KÜCKENS (H.). — Zur Frage der zyklischen Veränderungen der Mamma und des menschlichen Scheidenepithels. *Zeitschr. für Geburtsh.*, 1929, t. 96, p. 55.
- KURAMITSU (C.) et LOEB (L.). — The effect of suckling and castration on the lactating mammary Gland in Rat and Guinea Pig. *Am. Journ. Physiol.*, 1921, t. 56, p. 40-59.
- KURU (H.). — Beiträge zur Geschwulstlehre. IV. Beiträge zur Pathologie der Mammageschwülste. *Deutsche Zeitschr. f. Chirurg.*, 1909, t. 98, p. 415-463.
- LACROIX (E.). — De l'existence de « cellules en panier » dans l'acinus et les conduits excréteurs de la glande mammaire. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 1894, t. 119, p. 748.
- LAGUESSE (E.). — Ergastoplasme et chondriome dans les cellules sécrétantes séreuses. *Bibl. Anat.*, 1911, t. 21, p. 273-286.
- La structure lamelleuse et le développement du tissu conjonctif lâche chez les mammifères en général et chez l'homme en particulier. *Arch. de Biol.*, 1921, t. 31, p. 173-298.
- LANGER (C.). — Ueber den Bau und die Entwicklung der Milchdrüse bei beiden Geschlechtern. *Denkschr. der K. Akad. Wiss. Wien. Math. naturw. Klasse*, 1851, t. 3, p. 25-38.
- Die Milchdrüse in *Handb. der Lehre von den Geweben*, de S. STRICKER. Leipzig, 1871.
- LAUNOY (L.). — Contribution à l'étude des phénomènes nucléaires de la sécrétion. *Thèse Fac. des Sciences Paris*, 1903, n° 1138.

- LÉVY (Gaston). — Cytopronostic de la lactation. *Thèse Méd. Lyon*, 1903.
- LÉVY (Georges). — Xanthélasma et xanthome. *Ann. d'Anat. pathol.*, 1925, t. II, p. 247-282.
- LEYDIG (F.). — Ueber die Kopfdrüsen einheimischer Ophidien. *Arch. f. mikr. Anat.*, 1873, t. 9, p. 598-652.
- LIMON (M.). — Phénomènes histologiques de la sécrétion lactée. *Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, 1902, t. 38, p. 14-34.
- LINDIG (P.). — Die Brustdrüsensekretion beim Neugeborenen. *Monatschr. für Geburtsh.*, 1918, t. 47, p. 534.
- LISON (L.). — Histochimie animale ; méthode et problèmes. *Paris*, 1936.
- LITTEN (L.). — Die histologischen Grundlagen der Sekretion nichtgravider Mammæ. *Virch. arch. für Pathol. Anat. u. Physiol.*, 1926, t. 259, p. 126-146.
- LOESCHKE (H.). — Ueber zyklische Vorgänge in den Drüsen des Achselhöhlenorgans und ihre Abhängigkeit vom Sexualzyklus des Weibes. *Virch. Arch. für Pathol. Anat. und Physiol.*, 1925, t. 255, p. 283-294.
- LORENZ (E.). — Ueber das Brustdrüsensekret des Neugeborenen. *Jarb. Kinderheilk.*, 1929, t. 124, p. 268-274.
- LOURIÉ (R.). — Contribution à l'étude des éléments figurés du colostrum et du lait. *Thèse Méd. Paris*, 1901.
- LUCHSINGER y CENTANO (J.). — Ueber die zyklischen Veränderungen der weibliche Brustdrüse. *Ziegler's Beitr. für Pathol. Anat.*, 1927, t. 78, p. 594-617.
- MAEDER (L. M. A.) — Changes in the mammary Gland of the albino Rat (*Mus norwegicus albinus*), du-



- ring lactation and involution. *Am. Journ. Anat.*, 1922, t. 31, p. 1-26.
- MARFAN (A. B.). — *Traité de l'allaitement*, 2<sup>e</sup> éd., Paris, 1903.
- MASCAGNI. — *Vasorum lymphaticorum historia*, 1787.
- MAURY (P.). — *Le chondriome et son comportement dans les cellules des tumeurs malignes. Thèse Méd. Montpellier*, 1934.
- MAZIARSKI (St.). — *Ueber den Bau und die Einteilung der Drüsen. Anat. Hefte*, 1902, t. 18, p. 171-237.
- MEVES (F.). — *Ueber Strukturen in den Zellen des embryonalen Stützgewebes. Arch. für mikr. Anat.*, 1910, t. 75, p. 149-268.
- MICHAELIS. — *Beiträge zur Kenntnis der Milchsekretion. Arch. für Mikr. Anat.*, 1898, t. 51, p. 711-747.
- MORALLER, FRANZ, HÖHL, ERWIN et MEYER (Robert). — *Atlas der normalen Histologie der weiblichen Geschlechtsorgane. Leipzig*, 1912.
- MORGAGNI (J. B.). — *Opera omnia*, 1765.
- MORI (A.). — *Sulle variazioni di struttura della ghiandola mammaria, durante la sua attività. Lo Sperimentale*, 1892, t. 46, p. 444-456.
- MOSKOWICZ (L.). — *Ueber den monatlichen Zyklus der Brustdrüse. Arch. für Klin. Chir.*, 1926, t. 142, p. 374-418.
- MOULLIN (M.). — *The membrana propria of the mammary Gland. Journ. of Anat. and Physiol.*, 1881, t. 15, p. 346.
- MURAKAMI (K.). — *Ueber die vitale Färbung der Milchdrüse insbesondere über das Wesen sowie die Funktion der Kolostrum Körperchen. Taisho. Fujin Kwa Gakkwai Zassi*, 1922, t. 11, p. 130  
Analysé in : *Jap. J. Med. Sci.*, 1925, t. 2, p. 69).

- MÜLLER (J.). — Glandulae secernentes, 1830.
- MYERS (J. A.). — Studies on the mammary Gland. II. The fetal development of the mammary gland in the ferret albino rat. *Amer. Journ. of Anat.*, 1917, t. 22, p. 195-223.
- NAGEOTTE (J.). — L'organisation de la matière dans ses rapports avec la vie. *Paris*, 1922.
- NASSE. — Ueber die mikroskopischen Bestandteile der Milch. *Arch. für Anat. u. Phys.*, 1840, p. 259.
- NISSSEN. — Ueber das Verhalten der Kerne in den Milchdrüsenzellen. *Arch. für Mikr. Anat.*, 1886, t. 26, p. 337-342.
- NOËL (R.) et MANGENOT (C.). — Les fonctions élaboratrices du chondriome. Etat actuel de la question. *Bull. d'histol. appl.*, 1925, t. 2, p. 302-316.
- NOËL (R.) et PALLOT (G.). — Sur la genèse mitochondriale des graisses intrahépatiques. *Bull. d'histologie appl.*, 1934, t. 11, p. 115-120.
- OBERLING (Ch.). — Le système réticulo-endothélial. *Ann. d'Anat. pathol.*, 1924, t. 1, p. 87-105.
- O'DONOGHUE. — The growth-changes in the mammary apparatus of the *Dasyurus* and the relation of the corpora lutea. *Quart. Journ. Micr. Sc.*, 1911, t. 57, p. 187-226.
- OTTOLENGHI (D.). — Contribution à l'histologie de la glande mammaire fonctionnante. *Arch. ital. de Biol.*, 1899, p. 32, p. 270-273.
- PALLOT (G.). — Recherches histologiques sur la mamelle prémenstruelle. *Bull. d'Histol. appl.*, 1935, t. 12, p. 378-399.
- Réaction de la glande mammaire de la Lapine à la folliculine, au corps jaune et à la préhypophyse. *Bull. d'Histol. appl.*, 1936, t. 13, p. 90-105.
- PARTSCH. — Ueber den feinen Bau der Milchdrüse. *Inaug. Diss. Breslau*, 1880.

- POLANO (O.). — Untersuchungen über den zyklischen Veränderungen der weiblichen Brust während der Geschlechtsreife. *Zeit. für Geburtsh.*, 1924, t. 87, p. 363.
- POLICARD (A.). — Précis d'histologie physiologique. Paris, 3<sup>e</sup> éd., 1934.
- POPPER. — Ueber die Formelemente des Colostrums, ihre Entstehung und ihre Bedeutung. *Pflüger's Arch. für die Ges. Physiol.*, 1904, t. 105, p. 573-613.
- PORCHER et PANISSET. — Recherches expérimentales sur le colostrum. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 1921, t. 172, p. 181.
- PRENANT (A.). — Les mitochondries et l'ergastoplasme. *Journ. de l'Anat.*, 1910, t. 46, p. 217-285.
- PRENANT (A.), BOUIN (P.) et MAILLARD (L.). — Traité d'histologie, t. II. Paris, 1911.
- RAUBER (A.). — Ueber den Ursprung der Milch und die Ernährung der Frucht im Allgemeinen. *Leipzig*, 1879.
- RAUBITSCHKE (H.). — Ueber die Brustdrüse menschlicher Neugeborenen. *Zeitschr. für Heilk. Abt. für Pathol. Anat.*, 1904, t. 25, p. 16-24.
- REIN (G.). — Untersuchungen über die embryonale Entwicklungsgeschichte der Milchdrüse. *Arch. für Mikr. Anat.*, 1882, t. 20, p. 430-501.
- REINHARDT (B.). — Ueber die Entstehung der Körnchenzellen. *Virch. Arch. für pathol. Anat. und Phys.*, 1847, t. 1, p. 52-64.
- RENAUT (J.). — Traité d'histologie pratique, t. 2, Paris, 1897.
- RICHTER (I.). — Zur Frage über die Struktur der Ausführungsgänge der Milchdrüsen. *Anat. Anz.*, 1928, t. 66, p. 145-156.
- RIDDLE (O.), BATES (R. W.) et DYKSHORN (S. W.). — The preparation, identification and assay of pro-

- lactin, a hormone of the anterior pituitary. *Ann. J. Physiol.*, 1933, t. 105, p. 191-216.
- ROSENBERG (A.). — Ueber menstruelle durch das Corpus luteum bedingte Mammaveränderungen. *Frankf. Zeitschr. für Pathol.*, 1922, t. 27, p. 466-506.
- ROUSSY (G.) et MOSINGER (M.). — Le rôle du système neuro-végétatif et des glandes endocrines dans le fonctionnement mammaire normal et pathologique. *Annales de Méd.*, 1934, t. 35, p. 108-123.
- SAEFFTIGEN (A.). — Anatomie des glandes lactifères pendant la période de lactation. *Ac. Sc. Saint-Petersbourg*, 1881, t. 27, p. 78-97.
- SCANZONI. — Ueber die Milchsecretion und die entzündlichen Anschwellungen des Brustdrüsen bei Neugeborenen. *Wurzburg*, 1851 (voir aussi : *Weibliche Sexualorgane*, t. 2, Würzburg, 1851).
- SCHIL (L.). — Recherches sur la glande mammaire. Sur les phases qu'elle présente au cours de son évolution et leur déterminisme. *Thèse Méd. Nancy*, 1912.
- SCHLACHTA (J.). — Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Prostata und Mamma des Neugeborenen. *Arch. für Mikr. Anat.*, 1904, t. 64, p. 405-483.
- SCHULTZ (A.). — Pathologische anatomie der Brustdrüse in *Handb. der spez. pathol. Anatomie u. Histologie* de HENKE et LUBARSCH, Berlin, 1933, t. VII, 2<sup>e</sup> partie, p. 1-208.
- SCHULTZE (O.). — Ueber die erste Anlage der Milchdrüsen apparatus. *Anat. Anz.*, 1892, t. 7, p. 265-270.
- SEBENING (W.). — Zur Physiologie und Pathologie der Brustdrüse. *Arch. für Klin. Chir.*, 1925, t. 134, p. 464-485.

- SEITZ (A.). — Ueber die Beziehungen zwischen Bau und Funktion der Mamma, mit besonderer Berücksichtigung der Entleerungsmechanismus. *Arch. für Gynäk.*, 1924, t. 123, p. 46-56.
- SIEGBERT (J.). — Zur Biologie der Brustdrüse beim Neugeborenen. *Monats. für Geburts.*, 1929, t. 83, p. 219-224.
- SINÉTY (M. de). — Recherches sur la mamelle des enfants nouveau-nés. *Arch. de Physiol. norm. et pathol.*, 1875, t. 2, p. 291-302.
- SPAMPANI (G.). — Sopra la glandula mammaria nella segregazione del latte. *Monit. zool. ital.*, 1899, t. 10, p. 228-236.
- STEINHAUS (J.). — Die Morphologie der Milchabsonderung. *Arch. für Anat. und Physiol.*, 1892. *Suppl. physiol. Abt.*, p. 54-68.
- STICKER (A.). — Zur Histologie der Milchdrüse. *Arch. für Mikr. Anat.*, 1899, t. 54, p. 1-23.
- STÖHR (Ph.). — Lehrbuch der Anatomie und der mikroskopischen Anatomie des Menschen. JENA, 1887.
- STRICKER (S.). — Ueber contractile Körper in der Milch der Wöchnerin. *Sitzungsber. der R. Akad. Wien, mathem. naturw. Kl.*, 1886, t. 53, p. 184-187.
- SZABÓ (J.). — Die Milchdrüse im Ruhezustande und an Hand ihrer Tätigkeit. *Arch. für Anat. und Phys. Anat. Abt.*, 1896, p. 352-359.
- TAMAGAWA (Y.). — Ueber die zyklischen Veränderungen der weiblichen Brustdrüsen. Kinki Fujin Kwa Gakkwai Zassi, 1925, n° 4. Analysé in : *Zentrabl. Gynäk.*, 1926, 50<sup>e</sup> année, t. 2, p. 3246.
- TELLO (F.). — El reticulo de Golgi en las celulas de algunos tumores y en las del granuloma experimental producido por el Kieselgur. *Trab. Lab. Invest. Biol. Univ. Madrid*, 1913, t. 11, p. 145-161.

- TRICOMI-ALLEGRA (G.). — Studio sulla mammella. *Anat. Anz.*, 1903, t. 23, p. 220-223.
- TURCHINI (J.). — Appareil de Golgi et polarité glandulaire. Déterminisme de la position de cet appareil. *Bull. histol. appl.*, 1927, t. 4, p. 10-14.
- TURCHINI (J.) et VERNE (J.). — Développement du tissu érectile des corps caverneux du Veau. *C. R. Assoc. Anat.*, 18<sup>e</sup> Réunion, Lyon, 1923, p. 479-483.
- UNGER (E.). — Das Colostrum. *Virch. Arch. für pathol. Anat. und Physiol.*, 1898, t. 151, p. 159-175.
- VERNE (J.). — Le système réticulo-endothélial. *Ed. Cahine, Paris*, 1928.
- VIRCHOW. — Cellular pathologie, 3<sup>e</sup> éd., 1862.
- WALLICH (V.). — Les leucocytes dans le lait. *Ann. gynécol. obst.*, 1904, t. 31, p. 240-248.
- WALLICH (V.) et LEVADITI. — Sur la nature des éléments cellulaires du colostrum et du lait chez la Femme. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1905, t. 19, p. 321-324.
- WASSERMANN (F.). — Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen de Von MÖLLENDORFF, 1929, t. 1, 2<sup>e</sup> part.
- WEATHERFORD (H. L.). — A cytological study of the mammary gland: Golgi apparatus, trophospongium and other cytoplasmic canaliculi, mitochondria. *Ann. Journ. Anat.*, 1929, t. 44, p. 199-281.
- WEILL et THÉVENET. — Des éléments figurés du lait et du colostrum chez la Femme. *Arch. de Méd. des enfants*, 1903, t. 6, p. 470-486.
- WENDT. — Die Harder'sche Drüse. Strasbourg, 1877.
- WIECZOREK. — Fall von ausserordentlichen Schwellung und Sekretion der Brustdrüsen beim Neugeborenen. *Deutsch. Med. Wchschr.*, 1923.
- WILL (J. G. F.). — Ueber die Milchabsonderung. *Akad. Festschr. Erlangen*, 1850.



- WINKLER (F. N.). — Beitrag zur Histologie und Nervenverteilung in der Mamma. *Arch. für Gynäk.*, 1877, t. 11, p. 294-303.
- ZAHARESCU, KARAMAN (N.) et NASTASE (A.). — La crise génitale des nouveau-nés. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 107, p. 394.

## TABLE DES MATIERES

|                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| INTRODUCTION . . . . .                                                                         | 1   |
| PREMIERE PARTIE. — LA SÉCRÉTION LACTÉE                                                         |     |
| D'ALLAITEMENT OU SÉCRÉTION TROPHOCRINE . .                                                     | 13  |
| 1° Historique . . . . .                                                                        | 15  |
| 2° Cellule mammaire en général; l'hyaloplasme . . . . .                                        | 27  |
| 3° Noyau . . . . .                                                                             | 37  |
| 4° Chondriome . . . . .                                                                        | 49  |
| 5° Appareil de Golgi . . . . .                                                                 | 55  |
| 6° Enclaves cytoplasmiques et substances élaborées par la cellule mammaire . . . . .           | 61  |
| A. — Enclaves lipidiques . . . . .                                                             | 62  |
| B. — Substances protidiques . . . . .                                                          | 75  |
| a) Granulations et boules intracytoplasmiques . . . . .                                        | 77  |
| b) Massues super-apicales et contenu alvéolaire . . . . .                                      | 83  |
| 7° Cycle sécrétoire . . . . .                                                                  | 93  |
| DEUXIEME PARTIE. — LES SÉCRÉTIONS COLOSTRALES . . . . .                                        |     |
| 1° Généralités . . . . .                                                                       | 101 |
| 2° Développement fœtal de la glande mammaire et sécrétion natale du lait de sorcière . . . . . | 103 |

|                                                                                                    |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| A. — Organogenèse de la glande mammaire.                                                           | 103 |
| B. — Sécrétion natale du lait de sorcière ..                                                       | 111 |
| a) Modifications épithéliales et glandulaires . . . . .                                            | 113 |
| b) Modifications du tissu conjonctif . . . . .                                                     | 131 |
| 3° Glande mammaire de l'enfance à la puberté;<br>sécrétion cataméniale . . . . .                   | 137 |
| A. — Développement de la mamelle de la<br>naissance à la puberté . . . . .                         | 137 |
| B. — Comportement de la mamelle chez la<br>femme pendant le cycle menstruel . . . . .              | 142 |
| a) Données historiques . . . . .                                                                   | 142 |
| b) Modifications histologiques de la glande.                                                       | 155 |
| I. — Poussée mammaire prémenstruelle.                                                              | 156 |
| 1° Prolifération glandulaire et sécrétion . . . . .                                                | 157 |
| 2° Stroma conjonctif . . . . .                                                                     | 164 |
| II. — Régression des champs glandulaires . . . . .                                                 | 166 |
| 1° Conduits glandulaires . . . . .                                                                 | 167 |
| 2° Stroma conjonctif . . . . .                                                                     | 171 |
| 4° Sécrétion colostrale de la mamelle gravis-<br>et du sevrage ; régression de la glande . . . . . | 181 |
| A. — Transformations histologiques de la<br>glande au cours de la gravidité . . . . .              | 181 |
| B. — Phénomènes sécrétoires de la glande<br>mammaire pendant la gestation . . . . .                | 189 |
| C. — Contenu des cavités glandulaires . . . . .                                                    | 200 |
| a) Généralités . . . . .                                                                           | 201 |
| b) Corps granuleux de Donné . . . . .                                                              | 202 |
| I. — Description morphologique . . . . .                                                           | 202 |

|                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|
| II, — Origine et signification morpho-<br>gique . . . . .             | 203       |
| c) Cellules épithéliales et desquamées ...                            | 213       |
| D. — Régression de la glande mammaire<br>après la lactation . . . . . | 221       |
| CONCLUSIONS . . . . .                                                 | 227       |
| EXPLICATION DES PLANCHES . . . . .                                    | 233       |
| GROSSISSEMENTS DES MICROPHOTOGRAPHIES . . . . .                       | 240       |
| PLANCHES . . . . .                                                    | 241 à 268 |
| INDEX BIBLIOGRAPHIQUE DES AUTEURS CITÉS . . . . .                     | 269       |



## SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de tour,  
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

*Etude histologique  
des Phénomènes sécrétoires  
de la Glande mammaire*

par Jean GRYNFELTT

Je pense que la Faculté peut en  
permettre l'impression.

Montpellier, le 29 Avril 1936.

Le Professeur,  
Jean TURCHINI.

Vu :

Montpellier, le 30 Avril 1936.

Le Doyen,  
EUZIERE.

Vu et permis d'imprimer,  
Montpellier, le 2 Mai 1936.

Le Recteur,  
TAILLIART.







---

**BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU**

°° °° IMPRIMEURS - ÉDITEURS °° °°

°° 42, QUAI GAILLETON, 42 °°

°° °° °° °° LYON °° °° °° °°









